

oftalmologia *domani*

Anno IV - N. 3 - Settembre/Dicembre 2013

rivista quadrimestrale di Oftalmologia

Sanità Cross-border

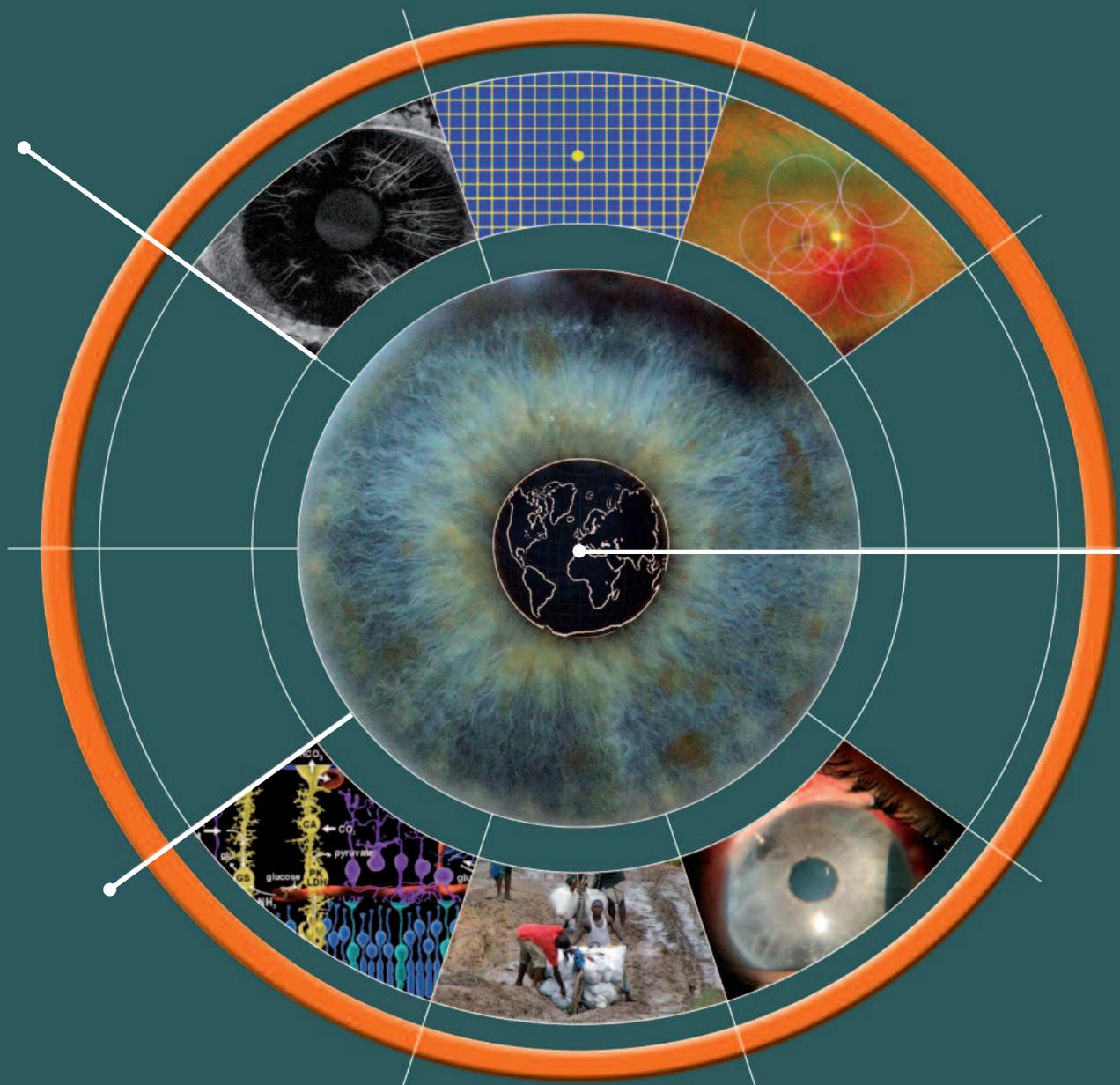
Tre sistemi di analisi del RNFL

Edema maculare diabetico

Glaucoma "en brousse"

Segni e sintomi dell'occhio secco

Test di Amsler multicolor



Esplorare la vita



Realizzare i sogni

150 Years
Science For A Better Life



Ci sono già sette miliardi di individui che vivono sul nostro pianeta e il numero continua a crescere di duecentoventi mila unità ogni giorno. Come si può garantire l'alimentazione a un numero sempre maggiore di persone senza arrecare danni all'ambiente? Come si può accrescere il benessere di ognuno e prevenire le malattie? Come sviluppare materiali nuovi che aiutino a conservare le risorse? La ricerca Bayer contribuisce a fornire soluzioni migliori a tali problematiche. La società è costituita da tre aree di business: Salute, Agricoltura e Materiali Innovativi. Campi nei quali Bayer è già un leader globale e la cui importanza per il futuro dell'umanità cresce ogni giorno.

www.bayer.it



Bayer:

HealthCare

CropScience

MaterialScience

s o m m a r i o

COSA TROVERETE IN QUESTO NUMERO P. 4

EDITORIALE P. 5

Sanità Cross-border

di Costantino Bianchi

GLAUCOMA P. 9

Valutazione del grado di correlazione tra la MRA (Moorfield Regression Analysis), il GPS (Glaucoma Probability Score) dell'HRT III e l'ONH glaucoma analysis dell'OCT i-Vue

*di A. Perdicchi, M. Iester, D. Iacovello, M. Balestrieri, G.L. Scuderi,
M.T. Contestabile, M. G. Mutolo, S.M. Recupero*

MISTERY CASE - PARTE 1 P. 17

Una diagnosi difficile

di Odile Correnti, Lorenzo Rapisarda, Alfonso Spinello, Antonio Rapisarda

DIABETE P. 21

Edema Maculare Diabetico

di Amedeo Lucente

OCCHIO SECCO P. 31

Segni e sintomi dell'occhio secco: capire per curare

di Piera Versura, Emilio C. Campos

QUI AFRICA P. 37

La presa in carico del glaucoma "en brousse"

di Paolo Angeletti

AMSLER P. 41

Test di Amsler Red e Multicolor

di Amedeo Lucente

MISTERY CASE - PARTE 2 P. 45

Una diagnosi difficile

di Odile Correnti, Lorenzo Rapisarda, Alfonso Spinello, Antonio Rapisarda

oftalmologia**domani**

*Rivista quadrimestrale
di oftalmologia
Anno IV - n. 3
settembre/dicembre 2013*

Direttore

Responsabile:

Costantino Bianchi

Fondatori:

Costantino Bianchi
Antonio Rapisarda

Redazione

Scientifica:

Romeo Altafini
Paolo Angeletti
Costantino Bianchi
Aldo Caporossi
Emilia Gallo
Amedeo Lucente
Antonio Rapisarda

redazione@jaka.it

**Progetto grafico
e impaginazione:**

Jaka
CONGRESSI

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

Art

Simona Pelosi
s.pelosi@jaka.it

Iscrizione n. 68
del 15.02.2010
presso il Tribunale
di Milano

Edizione e stampa:

Laserpolver
Via Kramer, 17/19
20129 Milano

*Finito di stampare
nel mese di ottobre 2013*

Cosa troverete in questo numero

Non era facile, ma possiamo vantare un'ulteriore crescita di spessore culturale della nostra Rivista, che si arricchisce di nuovi prestigiosi apporti.

L'Editoriale commenta la Direttiva sulle prestazioni sanitarie transfrontaliere (cross-border), entrata in vigore nell'ultima settimana di ottobre.

Come al solito, l'Italia si è fatta trovare impreparata a questo importante appuntamento e, come al solito, le considerazioni che vengono spontanee a commento non possono essere che amare e pessimistiche. Se non ci fosse da piangere, verrebbe da ridere leggendo che il nostro Governo, che non ce l'ha fatta a mettersi in regola in 30 mesi, ha garantito che lo farà entro i primi di dicembre dell'anno in corso, poco più di un mese. A complicare ulteriormente il quadro, già fosco, e ad allontanarci ulteriormente dall'Europa ci ha pensato la recente Legge di Stabilità, che prevede pesanti tagli alla Sanità negli anni a venire e la riduzione della durata dei corsi di specialità da 5 a 4 anni.

Ma torniamo al nostro piccolo, ma bellissimo mondo, che riesce ancora a darci tante soddisfazioni.

Andrea Perdicchi, Michele Lester e una nutrita schiera di valenti cultori del glaucoma ci "regalano" una meticolosa valutazione comparativa tra alcuni dei più accreditati e diffusi sistemi esperti di valutazione del campo visivo. Contributo di elevatissimo profilo scientifico, va ad irrobustire quel filone di "review", inaugurata dal nostro redattore Lucente, che stanno viepiù caratterizzando la nostra rivista.

In effetti, non esiste nel panorama dell'editoria scientifica italiana dedicata all'Oftalmologia nulla di simile al ben noto Survey of Ophthalmology. Nel nostro piccolo, noi stiamo cercando di dare questo servizio ai nostri lettori. Gratuitamente.

Dopo la presentazione del Mystery Case, per rimanere nel tema delle survey ecco puntuale come sempre il nostro Amedeo Lucente, che questa volta ha puntato i suoi potenti riflettori sul problema (e che problema!) dell'edema maculare diabetico.

Come al solito, analisi puntuale della letteratura, illustrazioni estremamente didattiche ed esposizione assolutamente chiara sono la "firma" di questa nostra rubrica, particolarmente utile a chi vuole aggiornarsi ade-

guatamente su un determinato argomento in un lasso limitato di tempo.

Sempre nello stile delle survey, possiamo vantare un'altra prestigiosa new entry nella nostra Rivista. Sotto l'attenta regia del Prof. Campos, Piera Versura ci rende partecipi della sua enorme esperienza in materia di occhio secco. Piera da tempo immemorabile ha la responsabilità del laboratorio delle alterazioni del film lacrimale nella Clinica Oculistica di Bologna, laboratorio presso cui un 15-20 anni fa andai a imparare il mestiere.

Dopo aver veleggiato negli strati più alti della ricerca e apprezzato le ultimissime novità in campo di diagnostica e terapia, un sano (anche se brusco anzichè) ritorno al contatto con la dura realtà quotidiana ce lo provoca la lettura del contributo di Paolo Angeletti sulla gestione del glaucoma nei più reconditi angoli dell'Africa subsahariana.

Lo "stacco" che avvertiamo passando dalla nostra realtà a quella di terre che distano da noi non più di 3-4 ore di aereo è veramente impressionante, e dobbiamo essere molto grati a Paolo che ci ricorda come, con tanta sagace dedizione, pochissimi mezzi in più e abbandonando definitivamente il vezzo dei "safari oculistici", sarebbe possibile salvare un numero impensabile di persone dalla cecità.

Come appendice al suo articolo sull'edema maculare, Lucente ha ripreso in considerazione il test di Amsler, dai più spesso considerato solo come un giochetto, e ne ha messo a fuoco le basi anatomico-fisiologiche con i susseguenti risvolti clinici. Lascia stupiti come anche con un "giochino" si possa costruire una semeiotica di grande raffinatezza.

Chiude, come al solito in bellezza, il Mystery Case, che questa volta gli stessi autori (bontà loro) definiscono difficile. Indubbiamente, un caso da far tremare i polsi, se non altro perché ci racconta la battaglia fatta per conservare un minimo di funzione visiva nell'unico occhio vedente di una giovane donna. Ma non voglio guastarvi la sorpresa.

Buona lettura!



Sanità **Cross-border**

"Entro oggi [25 ottobre 2013, NdR] tutti i paesi dell'UE devono aver recepito nella normativa nazionale la Direttiva sui diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera (2011/24/UE), adottata 30 mesi fa". Così ha affermato Tonio Borg, Commissario Europeo alla Salute, aggiungendo che: "Questa Direttiva significa responsabilizzazione, perché rende molto più facile per il cittadino europeo la scelta tra molteplici servizi di assistenza sanitaria, accesso a maggiori informazioni e riconoscimento delle prescrizioni su scala transfrontaliera". Secondo Borg, la Direttiva migliorerà anche la cooperazione tra gli Stati membri della EC, soprattutto per quanto riguarda l'utilizzo condiviso degli strumenti di assistenza sanitaria elettronica, l'uso delle tecnologie sanitarie e la messa in comune di competenze, specie per le malattie rare.

"La direttiva transfrontaliera sarà molto importante per noi perché ci darà modo di vedere quali ostacoli naturali dovrà affrontare un percorso di abbattimento di frontiere non riferito a regole di commercio. Vogliamo che la direttiva sia non solo carta inutile e stiamo lavorando per produrre un bench-marking per registrare tempi, modi e criticità della sua implementazione. Nella Crossborder directive, ad esempio, si sancisce che la ricetta per i farmaci emanata in Italia sarà valida anche in Francia, o in un altro Paese UE, e non sarà quindi più necessario andare da un medico francese per una nuova prescrizione" spiega Borg e conclude: "Il nostro intento è vedere come reagisce il sistema sanitario e dei rimborsi, visto che se io vado a curarmi in un paese che non è il mio, sono portato a pagare in quel paese, ma sarò rimborsato per le cure nel mio paese d'origine. Speriamo inoltre, in tempi relativamente brevi, di poter definire un European reference network per strutture sanitarie e centri di cura ad alta specializzazione".

Secondo Borg, la Commissione ha fornito un notevole sostegno agli Stati membri nel corso del periodo di recepimento della Direttiva, affinché i pazienti possano esercitare i diritti sanciti dalla normativa UE. Non vi sono quindi scuse o giustificazioni acciocché tutti gli Stati membri ottemperino ai loro obblighi e recepiscano pienamente la presente Direttiva. La Commissione monitorerà con attenzione l'attuazione, fornirà assistenza e - ha concluso - adotterà, se necessario, misure idonee [leggi: apertura di procedure di infrazione e conseguenti salatissime multe allo Stato inadempiente; NdR].

La Direttiva ha l'obiettivo di istituire un supporto giuridico inequivocabile per quanto riguarda i diritti dei pazienti sulla libertà di dove e da chi farsi curare ed il loro accesso e rimborso all'assistenza sanitaria al di fuori del proprio Paese. La Direttiva non si applica alle lungodegenze, ai trapianti d'organo e ai programmi di vaccinazione attuati nell'ambito dei vari SSN.

Chiaro e semplice, no? Cosa cambierà quindi in Italia dopo questa fatidica data? Nulla, assolutamente nulla.

I nostri ineffabili politici, tutti presi tra i processi a Berlusconi, due schiaffi in faccia al Presidente della Repubblica, le convulsioni del PDL con annesso tiro alla Quaglia[riello] e le argute discussioni alla Leopolda, dopo solo trenta mesi di tempo che hanno avuto a disposizione per fare qualcosa, hanno deciso che serviva una ulteriore pausa di riflessione e hanno rimandato ogni decisione al 4 di Dicembre. Pungolato e, se vogliamo, messo alle strette dai media, il nostro efficientissimo



di Costantino
Bianchi

Ministero della Sanità ha spiegato che: "L'individuazione del termine per l'emanazione del Decreto legislativo di recepimento della Direttiva UE è previsto dall'art. 31, comma 1, della legge n.234 del 24 dicembre 2012 recante "Norme generali sulla partecipazione dell'Italia alla formazione e all'attuazione della normativa e delle politiche dell'Unione Europea". Il citato articolo dispone che il Governo debba adottare i decreti legislativi entro il termine di due mesi antecedenti a quello di recepimento indicato dalla Direttiva (nel caso della Direttiva 2011/24/UE, il termine era il 25 agosto 2013). La detta norma prevede, altresì, che ove il menzionato termine fosse scaduto all'entrata in vigore della legge di delegazione europea (entrata in vigore il 4 settembre 2013) oppure scada nei tre mesi successivi, il Governo adotta il decreto legislativo di recepimento entro tre mesi dalla data di entrata in vigore della medesima legge, vale a dire entro il 4 dicembre 2013" [Fonte: Quotidiano Sanità]. Per inciso, si noti il periodo ipotetico del secondo tipo, un capolavoro di astuzia e ironia burocratica; spero che sia palpabile il mio imbarazzo quando, in sede europea, io devo tradurre questa prosa alata per spiegare come mai noi non ci siamo ancora.

Che diamine, perché mai tutta questa fretta? E poi che ci vuole a fare in due mesi quello che non si è riusciti a fare in trenta? Perché tutto questo scandalo?

Dopotutto, i problemi che il nostro Paese deve risolvere per applicare la Direttiva sono bagatelle. Bisogna solo definire il tariffario, non si è ancora parlato di quale sistema sarà adottato per le autorizzazioni, non sono ancora stati tradotti in tutte le lingue Ue l'infinita serie di scartoffie ben nota ai nostri medici, che li devono compilare quando prendono in carico o dimettono un malato. Per non parlare poi della definizione dei punti di contatto e della individuazione delle strutture che erogheranno l'assistenza sanitaria.

Vi sono però altri punti, normati dalla Direttiva, che dovranno essere recepiti o armonizzati con la legislazione nazionale vigente: libera circolazione dei professionisti, come determinare le tariffe, modalità di prescrizione di farmaci e presidii/protesi medico-chirurgici, reti di riferimento europee, valutazione delle tecnologie, sistemi informativi, punti di contatto. Una ricetta su carta intestata di uno studio medico privato in Lettonia avrà pari valore del mitico ricettario rosa del nostro Sistema Sanitario Nazionale? E allora, perché la sua sì e la mia no? E quanti farmaci ci si potranno scrivere su una sola ricetta: due, tre, sette, ad libitum?

In sintesi, una passeggiata in campagna, e soprattutto a costo zero. Per non saper né leggere né scrivere, le Regioni, che si troveranno sul gobbo l'attuazione pratica della Direttiva, hanno chiesto – e non da ieri – al Governo un decreto legge ad hoc. Già, il Governo. E cosa sta facendo intanto il Governo? Vara la Legge di Stabilità.

Che prevede un apposito capitolo di spesa per adempiere a tutti questi obblighi comunitari? Naaaaa!

Con un residuo sussulto di pudicizia (e per salvare le terga dei governanti attualmente in carica) la Legge di Stabilità non prevede alcuna variazione di bilancio per la sanità per il 2014, ma si rifà con gli interessi composti nel biennio successivo, quando altre terga saranno sedute sugli scranni governativi. Infatti, come precisato nell'art. 11 al comma 21, il livello di finanziamento del Servizio sanitario nazionale verrà ridotto rispettivamente, di 540 milioni di euro per l'anno 2015, e 610 milioni di euro a decorrere dall'anno 2016.

Una bazzecola, solo 1 miliardo e 150 milioni di Euro in meno di due anni su un budget che già oggi mostra chiari segni di insufficienza; e con un sempre più ampio numero di obblighi europei da soddisfare. Chi sarà il capro espiatorio? Ovviamente, il personale sanitario. In particolare, grazie al blocco dell'indennità di vacanza contrattuale fino al 2017 sui compensi goduti al 31 dicembre 2013: 140 milioni nel 2015 e 210 milioni nel 2016 ed un ulteriore taglio per 400 milioni l'anno dei compensi

previsti dal trattamento accessorio.

Confermato poi il blocco della parte economica del rinnovo del contratto e delle convenzioni fino a tutto il 2014. Il rinnovo di contratti e convenzioni potrà quindi essere effettuato solo per la parte normativa, senza possibilità di miglioramento per la parte economica.

Sempre per rimanere in armonia con la recente Direttiva UE sul diritto alla parità di cure da Stato a Stato, brilla di intensissima luce propria la riduzione di un anno (da 5 a 4) della durata dei corsi delle scuole di specializzazione in Medicina.

Qui, le interpretazioni si sfumano. C'è chi ritiene, tout court, che la riduzione sia molto prosaicamente volta al risparmio. Un anno in meno su cinque significa per il governo un risparmio del 20% (un quinto in meno) sui salari degli specializzandi. Poiché il numero degli specializzandi è calcolabile tra 20 e 25.000, e calcolando un costo annuale medio (che comprende, ovviamente, non solo il salario mensile allo specializzando ma tutte le spese connesse alla sua formazione) di circa € 100.000, il risparmio che si ottiene è la quisquilia di 400-450 milioni risparmiati ogni anno. Buttali via...

Seconda ipotesi, più maliziosa. Ormai anche i soloni che infestano i Ministeri o sono al Governo si sono resi conto che una percentuale impressionante di specializzati ogni anno decide di andarsene all'estero, visto il perdurante blocco di assunzioni nelle strutture pubbliche e il suicidio fiscale che uno commetterebbe se aprisse uno studio privato. Il tutto dopo che lo Stato ha investito nella formazione di ciascuno di questi "migranti" la bellezza di circa mezzo milione di Euro.

Risparmi a parte, riducendo il corso di specialità di un anno si andrebbe fuori dalle regole vigenti in tutti gli Stati europei in cui può valere la pena di andare a lavorare (restano agibili solo i Paesi baltici). Quindi, se si è titolari di una specialità di 4 anni e si va a lavorare in un Paese in cui per essere dichiarato specialista bisogna aver fatto un corso di almeno 5 anni, è automatico che sia richiesto un ulteriore anno integrativo prima di essere riconosciuti "specialisti". Va da sé che questa non è l'arma assoluta per impedire la diaspora, ma un discreto deterrente però sì. Per inciso: le due ipotesi non sono mutuamente esclusive.

Naturalmente, questa norma cozza frontalmente contro lo spirito e la lettera della Direttiva Europea 2011/24/UE, di cui sopra. Il Ministro Lorenzin si è resa immediatamente conto della figuraccia europea a cui siamo esposti e, più banalmente, del rischio di dover pagare una multa salata alla UE. "Io e il ministro Carrozza – ha detto la Lorenzin – già in Consiglio dei Ministri abbiamo detto che bisognava correggere la norma nel testo definitivo". Meno tranquillizzanti sono invece le "misure alternative" ipotizzate dal Ministro, quali un "diverso impiego degli specializzandi" e non meglio specificate "operazioni di accompagnamento". Non sembra troppo pessimistico il pensare che i poveri specializzandi, che già lavorano il doppio degli strutturati, fuori da ogni orario umanamente tollerabile (le 12 ore consecutive sono merce comune) e con mansioni del tutto improprie al loro ruolo (vedi guardie notturne in totale autonomia, senza tutoraggio; Magistratura, dove sei?) potrebbero vedersi scaricare sulle spalle tutta una ulteriore serie di incombenze che non toccano a loro.

Sempre stando a spirito e lettera della Direttiva Europea 2011/24/UE, sarebbe anche interessante vedere come andrebbe a finire la storia nel caso che uno specializzando, lasciato in ascetica solitudine a guardia di una Clinica Oculistica, alle due di notte "sprangasse" l'occhio di un ignaro e fiducioso turista straniero, che poi torna al Paese suo e va dall'avvocato. Secondo voi, cosa ne direbbe l'Alta Corte di Giustizia europea, oppure l'Ombudsman di Strasburgo? Un'altra grandinata di milioni da pagare per l'efficientissimo, furbissimo e preveggente Stato italiano?

PADOVA, 20-21-22 febbraio 2014



Organizzatore

Dott. Alessandro Galan



Consiglio Direttivo

Presidente: M. Busin

Vicepresidente: A. Caporossi

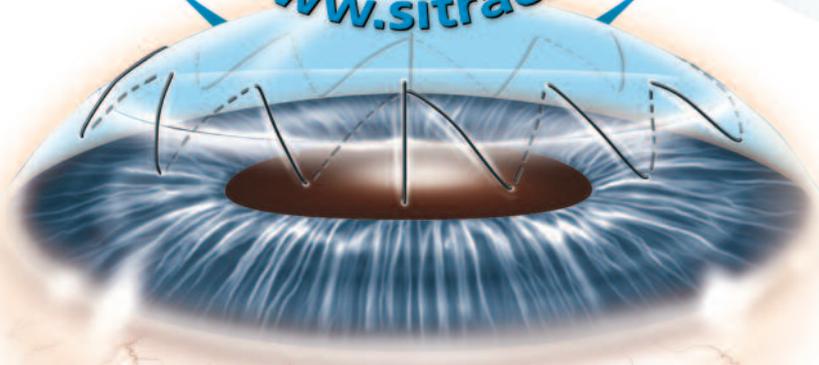
Presidenti Onorari:

E. Balestrazzi, E. Dal Fiume,
A. Rapizzi

Segretario: S. Fruscella

Consiglieri: G. Alessio,

E. Böhm, S. Cillino,
L. Fontana, A. Pocobelli,
D. Ponzin



CHIRURGIA IN DIRETTA

dalle sale operatorie U.O.C. Oculistica dell'Ospedale Sant'Antonio Padova

Sede Congressuale: Sheraton Padova

Corso Argentina, 5 - 35129 Padova

SEGRETERIA SCIENTIFICA

*Antonio Avarello, Silvia Babighian, Luigi Caretti, Valerio
Crepaldi, Maria Pia Crivellari, Clorinda Crudeli, Velika Deligianni,
Giuseppe Lo Giudice, Francesca Massignan, Pietro Radin,
Giovanni Sato, Marco Tavolato, Cesare Testi
U.O.C di Oculistica Ospedale Sant'Antonio Padova
Via Facciolati 71, 35127 Padova (PD)*

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA E PROVIDER ECM:

Jaka
CONGRESSI

Via della Balduina, 88
Tel. +39 06 35497114 - Fax +39 06 35341535
info@jaka.it • www.jaka.it

Valutazione del grado di correlazione tra la **MRA** (Moorfield Regression Analysis), il **GPS** (Glaucoma Probability Score) dell'**HRT III** e l'**ONH** glaucoma analysis dell'**OCT i-Vue**

di A. Perdicchi ¹, M. Iester ², D. Iacovello ¹, M. Balestrieri ¹, G.L. Scuderi ¹, M.T. Contestabile ¹, M. G. Mutolo ¹, S.M. Recupero ¹

¹ Dip. di Oftalmologia, II facoltà di Medicina e Psicologia, Università "Sapienza", Roma, Ospedale S. Andrea

² Dip. di Scienze Neurologiche, Università di Genova

UPDATE 2013....: High Tech nella diagnosi del glaucoma - di Romeo Altafini

Nel precedente numero, il dott. Amedeo Lucente con la consueta competenza e precisione ci ha illustrato le nuove capacità di supporto alla diagnostica del glaucoma che ci vengono date dagli OCT di ultima generazione.

La progressione tecnologica ci permette di affinare le capacità di analisi nello studio sia dello strato di fibre nervose (RNFL) sia dello spessore delle cellule ganglionari, in modo che riusciamo a scoprire alterazioni anatomiche in uno stadio sempre più precoce: Questa precocità apporta inevitabili vantaggi nella prevenzione e cura della otticopatia glaucomatosa.

Il contributo scientifico che ho chiesto questa volta e che ci viene portato dal gruppo di lavoro di Roma diretto dal dott. Andrea Perdicchi e dal gruppo di Genova diretto dal Prof. Michele Iester ci permette di capire "numeri alla mano" quali sono i vantaggi dell'utilizzo di due diverse metodiche di analisi high tech.

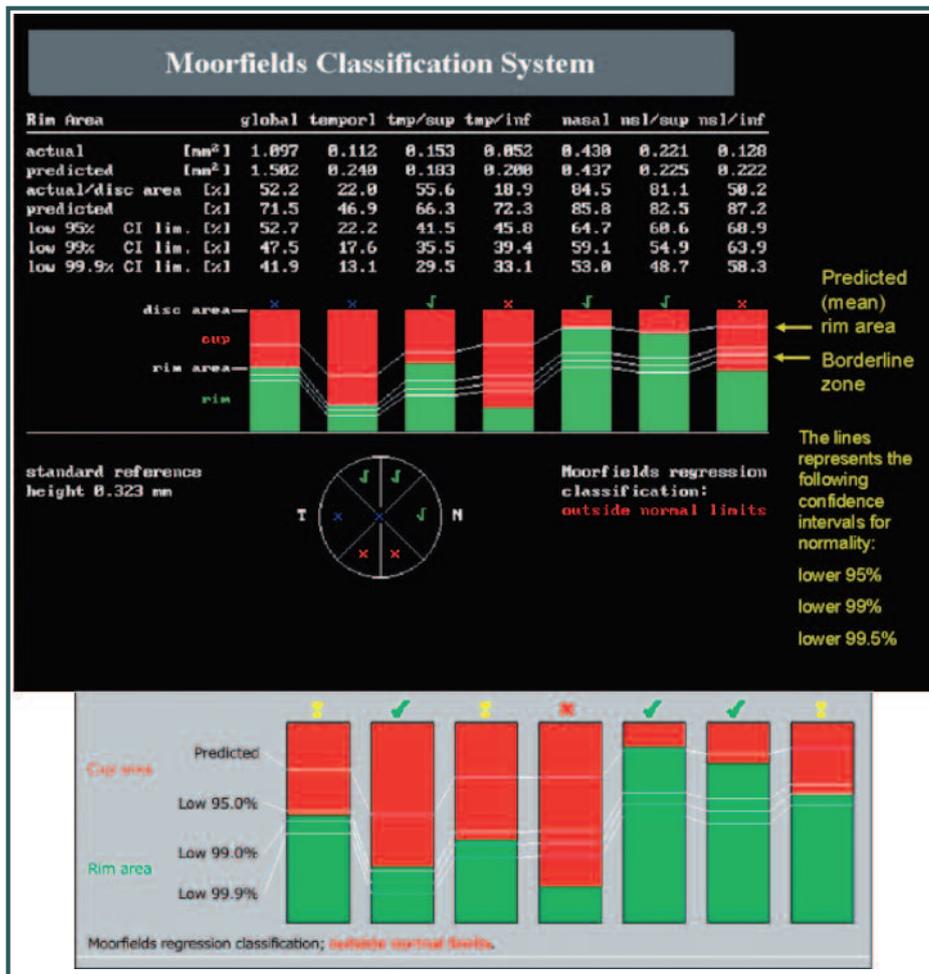
Si tratta di un articolo di grande rilevanza scientifica, particolarmente importante per i dati esposti e per la analisi statistica, che ha permesso di correlare la capacità diagnostica degli strumenti ed i rispettivi software di analisi applicativa. Particolare attenzione rivolta è stata alle opportunità che ci vengono date dai nuovi OCT.

Al di là del sistema di imaging che si preferisce (o che siamo "obbligati" ad utilizzare, viste le non infinite risorse a disposizione) il dato che se ne trae è quello della notevole capacità diagnostica delle metodiche ma anche della loro unicità nel senso che il confronto diretto tra i sistemi di analisi non è corretto. Questo per le diverse strutture che vengono analizzate, strutture le cui differenze dipendono anche dalle caratteristiche di ogni singolo paziente.

Introduzione

Il glaucoma è una neuropatia caratterizzata da un danno specifico e progressivo a carico del nervo ottico e delle fibre nervose (RNFL). La capacità di riconoscere pre-

cocemente tali alterazioni è di fondamentale importanza, poiché queste ultime precedono quelle che, nelle fasi più avanzate, portano a un'atrofia del nervo ottico.^{1,2,3,4} Varie sono le indagini strumentali diagnostiche atte a



tomiche studiate e spesso forniscono risultati migliori di quelli ottenibili con l'OCT "Time Domain"^{14,15,16}

Il sistema Heidelberg Retina Tomograph (HRT), invece, è un sistema laser confocale la cui funzione è analizzare tridimensionalmente la papilla ottica e la retina.^{17,18,19}

Esso è in grado di eseguire una scansione progressivamente più profonda della testa del nervo ottico, ottenendo una serie d'immagini parallele che vengono in un secondo tempo unite tra loro per formare l'immagine tridimensionale.

La più recente versione dell'HRT (HRT III) permette una valutazione automatica della morfologia della papilla ottica denominata Glaucoma Probability Score (GPS) e una semiautomatica che fornisce numerosi parametri di valutazione tra i quali la Moorfield Regression Analysis dove l'area della papilla ottica, determinata mediante una linea di contorno tracciata dall'operatore,

Fig. 1 - Rappresentazione grafica dello studio papillare mediante (MRA) del sistema HRT III

valutare il danno papillare (ONH) e quello a carico delle fibre nervose retiniche. Tra queste ricordiamo l'Heidelberg Retina Tomograph (HRT) e la tomografia a coerenza ottica (OCT).^{5,6}

L'OCT è una tecnica d'imaging ad alta risoluzione che permette di misurare lo spessore della retina a vari livelli.⁷ In passato è stata più volte evidenziata l'esistenza di una ottima correlazione tra gli spessori dell'RNFL misurati con l'OCT e quelli calcolati su preparati istologici.⁸ E' noto come nel glaucoma l'OCT sia molto sensibile e specifico nel determinare un danno anatomico delle fibre nervose in presenza di un danno campimetrico manifesto.^{9,10,11,12} Numerosi studi sono stati eseguiti per calcolare il grado di correlazione tra le alterazioni dello spessore del RNFL ottenute con la prima generazione o "Time Domain" dell'OCT e l'analisi della papilla ottica (ONH) valutata con l' HRT.¹³

Negli ultimi anni la capacità diagnostica dell'OCT è stata notevolmente migliorata grazie all'introduzione della tecnica "Spectral Domain" (SD-OCT). Gli SD-OCT hanno un maggior potere di risoluzione, tale da consentire una più accurata analisi delle strutture ana-

tomiche studiate e spesso forniscono risultati migliori di quelli ottenibili con l'OCT "Time Domain"^{14,15,16}

tomiche studiate e spesso forniscono risultati migliori di quelli ottenibili con l'OCT "Time Domain"^{14,15,16}

tomiche studiate e spesso forniscono risultati migliori di quelli ottenibili con l'OCT "Time Domain"^{14,15,16}

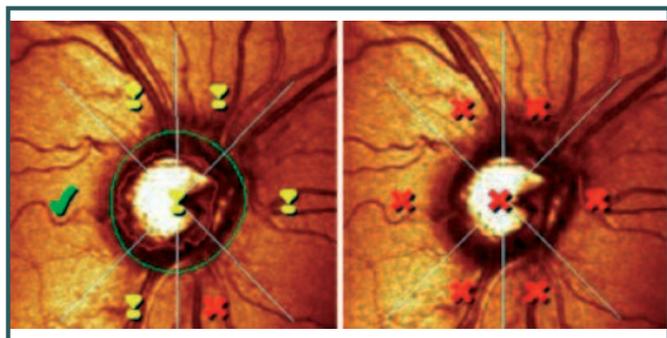


Fig. 2 - Rappresentazione grafica del Glaucoma Probability Score (GPS - sistema HRT III)

Lo scopo del nostro studio è stato di confrontare i parametri di valutazione della testa del nervo ottico (ONH) e dell'area peripapillare forniti dall'HRT III, sia mediante metodica automatica (Glaucoma Probability Score-GPS), sia semi-automatica (Moorfields Regression Analysis - MRA), con quelli forniti dall' ONH protocol dell'SD-OCT i-Vue OPTOVUE. (Fig.3)

Anch'esso, infatti, fornisce parametri automatici di misurazione delle fibre nervose retiniche (RNFL) operatore indipendente, nelle stesse aree analizzate dall'HRT. Si è così rilevato il grado di correlazione tra i parametri ottenuti dalle due differenti metodiche di valutazione (HRT E OCT) e con i tre differenti sistemi di analisi: GPS e MRA per l'HRT, ONH protocol per l' OCT

Materiali e metodi

Si tratta di uno studio trasversale prospettico che ha seguito i principi della dichiarazione di Helsinki e il consenso informato è stato ottenuto da tutti i pazienti arruolati. Questi ultimi sono stati reclutati presso il centro Glaucoma dell'Ospedale Sant'Andrea di Roma. Per le finalità dello studio sono stati selezionati 39 pazienti con diagnosi clinica di ipertono oculare (OH) e/o di POAG per un totale di 72 occhi esaminati, dove per pazienti affetti da OH si intende quelli con una pressione intraoculare superiore ai 21 mmHg in assenza di terapia farmacologica e per quelli con POAG soggetti con una pressione oculare inferiore ai 18 mmHg in terapia topica mediante collirio.

Tutti i pazienti arruolati hanno eseguito una perimetria bianco/bianco strategia dinamica a due fasi Octopus 1-2-3 Programma G1X. Sono stati inclusi nello studio 54 occhi con perimetria acromatica normale (MD tra +2 e -2 dB e LV tra 0 e 6) e 18 con danno campimetrico iniziale (MD -5.85 ±3.8 e LV 5.87 ± 2.09).

In entrambi gli occhi è stato eseguito un esame della papilla ottica con HRT III (Moorfields Regression Analysis MRA e Glaucoma Probability Score GPS) e un esame dello spessore delle fibre nervose parapapillari

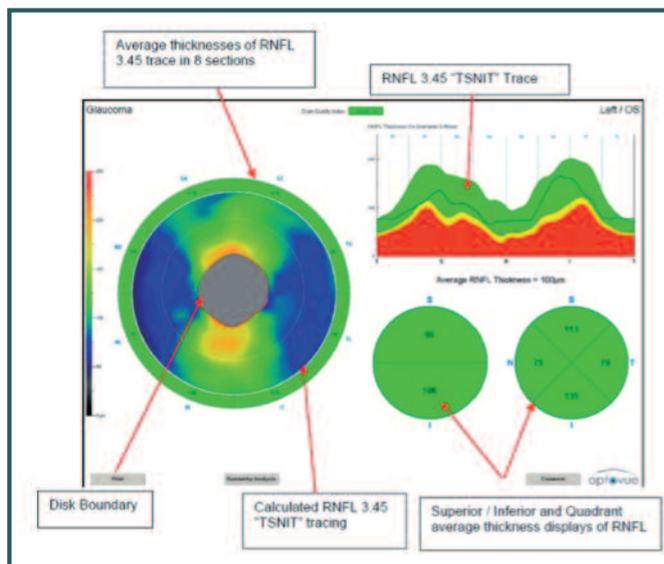


Fig. 3 - Esempio di mappa colorimetrica dello studio dello spessore delle fibre nervose parapapillari ottenuto con OCT I-Vue

mediante il programma glaucoma (ONH protocol) dell'OCT i-Vue. Gli esami sono stati eseguiti nello stesso giorno o entro un intervallo di tempo non superiore a 7 giorni. Per ogni esame eseguito (MRA, GPS, OCT) sono stati considerati i valori relativi ai quadranti infero-temporale (IT), infero-nasale (IN), supero-temporale (ST), supero-nasale (SN), nasale (N) e temporale (T) della papilla ottica e delle fibre nervose, valutando le percentuali di normalità (n), anormalità (a) e borderline (b) fornite dall'analisi automatica dell'esame in dotazione alle strumentazioni stesse. Per la MRA e il GPS è stata considerata anche la valutazione complessiva (GLOBAL) della papilla ottica fornita dal software dell'HRT III. Sono state poi calcolate, in rapporto al grado di danno campimetrico, le percentuali di concordanza (n-n; b-b; a-a), concordanza relativa (n-b; b-a) e discordanza (a-n) con le differenti metodiche, valutando singolarmente ogni quadrante e il valore globale dei parametri considerati.

Per l'analisi dell'RNFL mediante OCT, il software dell'i-Vue utilizza un algoritmo che distingue automaticamente le microstrutture della retina facenti parte dello stesso RNFL.^{22,23}

Quest'algoritmo informatico automatizzato separa i margini anteriori e posteriori del gruppo di riflessione identificando l'RNFL²⁴, rendendo così possibile quantificare lo spessore dello stesso. E' possibile poi confrontare queste misurazioni con un database contenuto nello stesso OCT i-Vue.

L'HRT, invece, è in grado di eseguire la scansione della superficie retinica e dell'area della testa del nervo ottico ottenendo una buona sensibilità e specificità nel rilevare

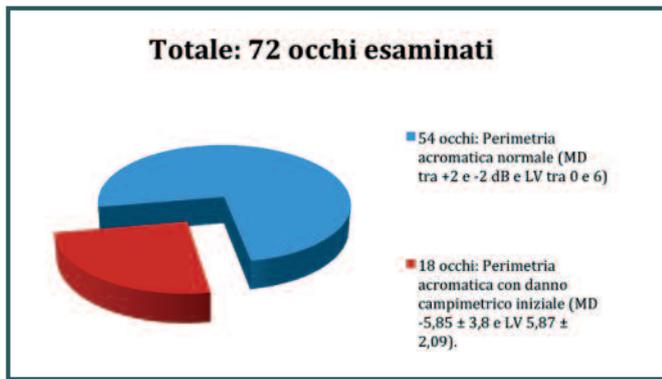


Fig.4 Diagramma a torta del numero totale dei pazienti coinvolti nello studio. 54 con CV normale e 18 presentanti danni campimetrici iniziali.

le variazioni dell'ONH nella patologia glaucomatosa.^{25,26} Vi sono due punti nella metodologia HRT affidati alla valutazione soggettiva dell'operatore: il piano di riferimento e la linea di contorno²⁷ che sono legati alla capacità di rilevare l'esatta dimensione dell'area peripapillare da analizzare.

I risultati ottenuti dopo la determinazione della linea di contorno possono essere elaborati con diversi tipi di analisi e tra questi uno dei più utilizzati è la Moorfields Regression Analysis (MRA).

La MRA ha un database di riferimento ampio e differenziato per vari gruppi etnici, formato da 948 occhi, di cui 733 di soggetti appartenenti alla razza caucasica e 215 alla razza nera. Per aumentare la capacità diagnostica della HRT, è oggi disponibile un nuovo metodo per analizzare l'ONHs senza utilizzare una linea di contorno.²⁸

Questo nuovo metodo di valutazione, applicato al sistema HRT III, prende il nome di Glaucoma Probability Score (GPS) e ha evidenziato una buona sensibilità e specificità di valutazione soprattutto nelle papille ottiche di medie dimensioni.

Il GPS fornisce una classificazione globale (abnormality probability score) per l'intera area dell'immagine, sei classificazioni di settore (disease probability score) in rapporto alle aree in cui è suddiviso il disco ottico e una classificazione finale basata sulla combinazione di entrambi i risultati: globale e di settore.

Su ogni occhio esaminato si è eseguita una valutazione dei quadranti infero-temporale (IT), infero-nasale (IN), supero-temporale (ST), supero-nasale (SN), nasale (N) e temporale (T) della testa del nervo ottico e dello strato delle fibre nervose sia con l'HRT III (MRA e GPS) che con l'OCT i-Vue (ONH protocol)

Per la Moorfields Regression Analysis (MRA) e il Glaucoma Probability Score (GPS) è stata considerata anche la valutazione complessiva (GLOBAL) della papilla ot-

tica fornita automaticamente dal software dell'HRT III. Tutti gli esami strumentali utilizzati forniscono una rappresentazione grafica a colori indicante una condizione di normalità o di anormalità nei vari settori considerati. Il simbolo verde del sistema HRT o dell'area testata mediante OCT indica un quadro di normalità, il giallo valori borderline e il rosso una condizione di anormalità rispetto ai valori di una banca dati di riferimento che presenta caratteristiche diverse a seconda del sistema usato per la valutazione.

Nel nostro studio le percentuali di concordanza (n-n, b-b, a-a), concordanza relativa (n-b, b-a) e discordanza (a-n) ottenute con le diverse metodiche nei vari quadranti analizzati con l'HRT e l'OCT sono state calcolate in relazione al grado di danno valutato all'esame del campo visivo, considerando ogni quadrante singolarmente e basandosi sul giudizio graficamente offerto dai software in dotazione alle diverse strumentazioni come normale, borderline e anormale.

La statistica Kappa (k) è stata utilizzata per valutare il grado di accordo tra i parametri ottenuti dalle tre differenti tecniche di analisi (MRA e GPS per l'HRT III e l'ONH protocol per l'OCT i-Vue). Il valore k misura l'accordo tra differenti valori secondo una scala compresa tra -1.0 e 1.0 dove 1.0 indica un perfetto accordo. In questo studio si è utilizzata la scala suggerita da Landis e Koch: dove k di 0.0 o meno indica scarso accordo, k tra 0.0 e 0.2 accordo modesto, tra 0.21 e 0.4 accordo debole, tra 0.41 e 0.6 accordo moderato, tra 0.61 e 0.8 accordo robusto tra 0.81 e 1 quasi totale. Nel calcolo di k sono stati presi in considerazione solo i parametri di normalità e di anormalità.

Risultati

Nei pazienti con campo visivo nella norma (54 occhi) gli indici globali dell'HRT hanno mostrato una normalità (n) della Moorfields Regression Analysis (MRA) e del Glaucoma Probability Score (GPS) rispettivamente del 63% e del 28.5%, dei valori borderline (b) del 24% e del 28.5% e dei valori di anormalità (a) dell'11% e del 41%. Nei pazienti con danno campimetrico iniziale (18 occhi) le percentuali sono state rispettivamente del 16,6% e del 33,3% per n (normalità), del 27,7% e del 33,3% per b (borderline) e del 55,5% e 33,3% per valori di a (anormalità).

Le correlazioni riguardanti i parametri analizzati con MRA, GPS e i-Vue negli occhi con campo visivo nella norma e con lievi alterazioni sono riassunte rispettivamente nella tabella I e II.

Confrontando i dati dell'OCT i-Vue e del GPS, la statistica K indicava, negli occhi con CV nella norma, una buona correlazione, soprattutto per quel che riguarda

TABELLA I (%) - CV normale

	IT	IN	ST	SN	N	T	GLOBAL	TOT.
GPS vs i-VUE								
Concordanza	39	35	39	37	29	28		34,5
Concordanza relativa	29	31	40	33	33	29		33
Discordanza	31	33	20	29	37	42,5		32,5
MRA vs GPS								
Concordanza	50	55,5	42,5	46	39	29,5	44,5	44
Concordanza relativa	37	27	39	39	40,5	46	39	38
Discordanza	13	20	18,5	15	20	24	16,5	18
i-VUE vs MRA								
Concordanza	61	50	64	63	55,5	24		61,5
Concordanza relativa	26	31,5	26	24	24	24		26
Discordanza	13	18,5	9	13	20	2		12,5

TABELLA II (%) - CV danno iniziale

	IT	IN	ST	SN	N	T	GLOBAL	TOT.
GPS vs i-VUE								
Concordanza	55	33	50	27	27	16		35
Concordanza relativa	33	50	39	50	39	39		41
Discordanza	11	16	11	22	33	44		23
MRA vs GPS								
Concordanza	55	55	66	55	44	39	66	54
Concordanza relativa	39	33	22	33	33	39	27	32
Discordanza	5	11	11	11	22	22	5	13
i-VUE vs MRA								
Concordanza	72	39	50	50	50	50		52
Concordanza relativa	16	39	39	27	27	22		29
Discordanza	11	22	11	22	22	22		18

il quadrante infero-temporale (κ 0.555), mentre si è rilevata una bassa correlazione di valori per tutti gli altri settori considerati sia in pazienti con CV normale che alterato. (Tab. III)

Confrontando i dati di GPS e MRA, la statistica κ ha indicato una buona correlazione di valori per l'analisi globale dei quadranti in tutti gli occhi analizzati, sia con un campo visivo normale e che anormale (κ 0,511). La correlazione è maggiore nei quadranti infero-temporale (κ 0,618), infero-nasale (κ 0.527) e supero-nasale (κ 0,519). Questo risultato è stato confermato anche nei test effettuati su pazienti con un campo visivo normale (IT κ 0.516, IN 0.503 κ , SN κ 0,508). Una leggera differenza di distribuzione è stata osservata in pazienti con CV anomalo quando la concordanza globale tra GPS e MRA era alta (κ 0,782) con una significatività progressivamente decrescente dal quadrante infero-temporale (κ 0.792), al supero-temporale (κ 0.560), all'in-

fero-nasale (κ 0.526) fino al supero-nasale (κ 0.476). (Tab. IV).

Confrontando i dati dell'HRT MRA e quelli dell'OCT i-Vue si è evidenziata una buona correlazione nei quadranti supero-nasale (κ 0.656) e nasale (κ 0.627) seguiti da quelli supero-temporale (κ 0.602) e infero-temporale (κ 0,585).

Valutando solo gli occhi con CV normale la concordanza maggiore si è rilevata nel quadrante supero-nasale (κ 0,845) seguito da quello nasale (κ 0,843).

Quando invece sono stati considerati occhi con CV anormale si evidenziava una correlazione di moderata significatività nei quadranti infero-temporali (κ 0,545) e supero-temporali (κ 0,607). (Tab. V)

Discussione

Il glaucoma è una neuropatia caratterizzata da un danno progressivo e specifico del nervo ottico e delle fibre ner-

Tab. III. confronto tra RNFL di i-Vue e HRT (GPS)

i-Vue vs GPS	k-test	SE	95%	CI
Tutti i pazienti				
IT	0.225	0.136	-0.013	0.523
IN	0.105	0.134	-0.159	0.369
ST	0.404	0.136	0.137	0.670
SN	0.202	0.133	-0.059	0.462
N	0.060	0.125	-0.185	0.305
T	-0.015	0.124	-0.257	0.227
CV normale				
IT	0.059	0.171	-0.227	0.394
IN	0.044	0.150	-0.250	0.339
ST	0.225	0.186	-0.139	0.590
SN	0.182	0.152	-0.117	0.481
N	0.134	0.152	-0.299	0.298
T	-0.059	0.161	-0.375	0.257
CV danno iniziale				
IT	0.555	0.286	-0.007	1.118
IN	0.333	0.304	-0.263	0.929
ST	0.173	0.632	-1.240	1.239
SN	0.250	0.279	-0.298	0.797
N	0.153	0.232	-0.303	0.610
T	0.043	0.176	-0.303	0.389

vose. Conseguentemente la capacità di identificare queste alterazioni nelle fasi più precoci della malattia è di fondamentale importanza per impostare una corretta terapia.

È noto come l'OCT sia molto sensibile e specifico nell'evidenziare il danno anatomico in presenza di alterazioni manifeste del CV^{29,30,31,32} sia nella versione "time domain" che in quella più recente "Spectral domain".³³

Lo scopo del nostro studio è stato quello di determinare se i parametri forniti da un nuovo programma di analisi del nervo ottico in dotazione alla strumentazione SD-OCT i-Vue, fossero correlabili e in che misura, con quelli forniti dall'HRT III e più specificamente con le metodiche GPS e MRA, in occhi con OH e/o POAG, sia in presenza sia in assenza di danni perimetrici.

Il confronto tra i-Vue e GPS, due metodiche automatiche di classificazione del danno anatomico della testa del nervo ottico e dell'RNFL peripapillare, non hanno mostrato valori di concordanza soddisfacenti, tranne che per il settore infero-temporale (κ 0,555) analizzato con le due strumentazioni differenti e solo in occhi con un CV alterato.

Dal confronto tra GPS e MRA, i due sistemi di analisi

Tab. IV. Confronto tra HRT (GPS) e (MRA).

GPS vs MRA	k-test	SE	95%	CI
Tutti i pazienti				
IT	0.618	0.121	0.381	0.855
IN	0.527	0.123	0.285	0.769
ST	0.448	0.134	0.185	0.712
SN	0.519	0.131	0.261	0.777
N	0.333	0.139	0.060	0.605
T	0.143	0.154	-0.160	0.446
GLOBAL	0.511	0.133	0.250	0.772
CV normale				
IT	0.516	0.160	0.202	0.830
IN	0.503	0.142	0.224	0.783
ST	0.314	0.178	-0.036	0.664
SN	0.508	0.161	0.191	0.825
N	0.299	0.169	-0.033	0.632
T	0.211	0.203	-0.398	0.398
GLOBAL	0.391	0.168	0.061	0.721
CV danno iniziale				
IT	0.792	0.197	0.404	1.180
IN	0.526	0.295	-0.053	1.105
ST	0.560	0.281	0.008	1.111
SN	0.476	0.257	-0.029	0.981
N	0.400	0.244	-0.080	0.880
T	0.310	0.267	-0.213	0.833
GLOBAL	0.782	0.206	0.378	1.186

della papilla ottica forniti dell'HRT III, è stato osservato un buon accordo in tutti gli occhi esaminati, sia in quelli con CV normale che con CV alterato (κ 0.511). Tale concordanza è maggiore negli occhi con un CV patologico (κ 0.782), e più specificamente nel settore infero-temporale (κ 0.792).

Questa tendenza è confermata anche in occhi con CV normale, nei quali la concordanza tra i risultati ottenuti con GPS e MRA non si è dimostrata significativa se considerata globalmente (κ 0.391), ma lo diventa quando si valutano i singoli quadranti e in particolare quello infero-temporale (κ 0.516).

La buona correlazione, invece, riscontrata nei risultati ottenuti con GPS e MRA in occhi con CV alterato conferma che il GPS ha una buona sensibilità e specificità nel differenziare papille ottiche glaucomatose da quelle normali, specialmente quando queste presentino dimensioni nella media.

Infine, la correlazione nell'analisi ottenuta con OCT i-Vue e con MRA si è dimostrata significativa sia in occhi con CV normale che alterato, soprattutto nei quadranti

Tab. V. Confronto tra RNFL di i-Vue e HRT (MRA)

i-Vue vs MRA	k-test	SE	95%	CI
Tutti i pazienti				
IT	0.585	0.117	0.355	0.816
IN	0.265	0.165	-0.059	0.590
ST	0.602	0.139	0.329	0.875
SN	0.656	0.132	0.397	0.915
N	0.627	0.142	0.348	0.907
T	-0.050	0.405	-0.843	0.743
i-Vue vs MRA				
CV normale				
IT	0.465	0.181	0.109	0.822
IN	0.152	0.270	-0.529	0.529
ST	0.370	0.262	-0.143	0.884
SN	0.845	0.106	0.636	1.054
N	0.843	0.107	0.631	1.054
T	-0.023	0.706	-1.409	1.361
i-Vue vs MRA				
CV danno iniziale				
IT	0.545	0.234	0.085	1.005
IN	0.400	0.244	-0.081	0.880
ST	0.607	0.251	0.114	1.099
SN	0.225	0.316	-0.393	0.845
N	-0.200	0.489	-1.160	0.760
T	-0.130	0.470	-1.052	0.791

supero-nasale (κ 0.656), nasale (κ 0.627) e infero-temporale (κ 0.585).

In conclusione, la MRA si dimostra la metodica d'analisi più sensibile e specifica di correlazione tra danno anatomico e funzionale. Infatti, essa si correla in maniera significativa con il GPS nella quasi totalità dei quadranti analizzati ed in misura comunque soddisfacente anche

con l'OCT i-Vue sia in pazienti con danno funzionale iniziale che in quelli con perimetria acromatica nella norma. Tale risultato concorda con quanto riportato in letteratura,³⁴ dove la capacità diagnostica del GPS e della MRA risulta simile ma con una maggiore sensibilità e una minore specificità del GPS nei glaucomi iniziali. Inoltre, come rilevato nel nostro lavoro, uno studio delle fibre nervose con l'OCT i-Vue può essere considerato più oggettivo nella determinazione di un danno precoce qualora si voglia utilizzare una metodica automatica di misurazione, e meno influenzato dal diametro della papilla. Tuttavia i nostri risultati suggeriscono che la misurazione dello strato delle fibre nervose retiniche (RNFL), utilizzando l'HRT III e l'OCT i-Vue non possa essere considerato interscambiabile sebbene correlabile. Quest'ultimo punto trova una spiegazione nelle differenti metodiche di misurazione e negli algoritmi adoperati dai diversi strumenti. Infine le percentuali di concordanza rilevate nei pazienti con CV alterato nell'analisi per quadranti tra MRA, GPS e OCT i-Vue confermano che nel glaucoma il danno iniziale interessa prima le fibre provenienti dall'emiretina temporale. Resta da comprendere perché, quando il confronto dei risultati ottenuti sia ristretto alle sole metodiche automatiche di analisi della papilla (GPS) e delle fibre peripapillari (ONH protocol dell'OCT i-Vue), si ottenga una modesta correlazione. Tale debolezza riguarda prevalentemente gli occhi con campo visivo normale, dove l'identificazione di un danno anatomico iniziale assume importanza clinica maggiore.

E' possibile che tale discordanza sia da associarsi al numero limitato di occhi considerati. La loro sensibilità è comunque dimostrata dalla presenza di una concordanza significativa quando rapportate singolarmente alle metodiche manuali o semiautomatiche (MRA) di valutazione del nervo ottico. ■

BIBLIOGRAFIA

- 1 Blumenthal EZ, Williams JM, Weinreb RN, Girkin CA, Berry CC, Zangwill LM: Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements by use of optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2000;107(12): 2278-2282.
- 2 Schuman JS. Spectral domain optical coherence tomography for glaucoma (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2008;106: 426-458.
- 3 Quigley HA, Addicks EM, Green WR. Optic nerve damage in human glaucoma. III. Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema, and toxic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1982;100(1): 135-146.
- 4 Budenz DL, Chang RT, Huang X, Knighton RW, Tielsch JM. Reproducibility of retinal nerve fiber thickness measurements using the stratus OCT in normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(7): 2440-2443.
- 5 Hood DC, Raza AS, Kay KY, et al. A comparison of retinal fiber layer (RNFL) thickness obtained with frequency and time domain optical coherence tomography (OCT). *Opt Express* 2009;17(5): 3997-4003.

segue >>>

BIBLIOGRAFIA

<... segue

- 6 Kim JS, Ishikawa H, Sung KR, et al. Retinal nerve fiber layer thickness measurement reproducibility improved with spectral domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2009;93(8): 1057-1063.
- 7 Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol*. 1995;113: 325-332.
- 8 Huang Y, Cideciyan AV, Papastergiou GI, et al. Relation of optical coherence tomography to microanatomy in normal and rd chickens. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39:2405-2416.
- 9 Knight OJ, Chang RT, Feuer WJ, Budenz DL. Comparison of retinal nerve fiber layer measurements using time domain and spectral domain optical coherent tomography. *Ophthalmology* 2009;116(7): 1271-1277.
- 10 Leung CK, Ye C, Weinreb RN, Cheung CY, Qiu Q, Liu S, Xu G, Lam DS. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography a study on diagnostic agreement with Heidelberg Retinal Tomograph. *Ophthalmology* 2010; 117(2): 267-74.
- 11 Hewitt AW, Chappell AJ, Straga T, Landers J, Mills RA, Craig JE. Sensitivity of confocal laser tomography versus optical coherence tomography in detecting advanced glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2009;37(9): 836-41.
- 12 Leite MT, Rao HL, Zangwill LM, Weinreb RN, Medeiros FA. Comparison of the diagnostic accuracies of the Spectralis, Cirrus, and RTVue optical coherence tomography devices in glaucoma. *Ophthalmology* 2011;118(7): 1334-9.
- 13 Javier Moreno-Montañés J, Antón A, García N, Olmo N, Morilla A, Fallon M. Comparison of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Values Using Stratus Optical Coherence Tomography and Heidelberg Retina Tomograph-III. *J Glaucoma* 2009;18:528-534.
- 14 Cukras C, Wang YD, Meyerle CB et al Optical coherence tomography-based decision making in exudative age-related macular degeneration: comparison of time- vs spectral-domain devices. *Eye (Lond)* 2010; 24(5): 775-83.
- 15 Savini G, Barboni P, Carbonelli M et al. Comparison of Optic Nerve Head Parameter Measurements Obtained by Time-Domain and Spectral-Domain Optical coherence tomography. *J Glaucoma* 2012.
- 16 Hong S, Seong GJ, Kim SS et al. Comparison of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measured by spectral vs time domain optical coherence tomography. *Curr Eye Res*. 2011; 36(2): 125-34.
- 17 Weinreb RN: Laser scanning tomography to diagnose and monitor glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 1993;4: 3-6.
- 18 Weinreb RN: Assessment of the optic nerve and nerve fiber layer in glaucoma. *J Glaucoma* 1993;2: 135-138.
- 19 Weinreb RN: Assessment of optic disc topography for diagnosing and monitoring glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1998;116: 1229-1231.
- 20 Swindale NV, Stjepanovic G, Chin A, Mikelberg FS: Automated analysis of normal and glaucomatous optic nerve head topography images. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41: 1730-1742.
- 21 Ferreras A, Pajarin AB, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, Honrubia FM: Diagnostic ability of Heidelberg Retina Tomograph 3 Classifications. *Ophthalmology*. 2007 Nov;114(11):1981-7.
- 22 Hee MR, Izatt JA, Swanson EA et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 325-32.
- 23 Chauhan DS, Marshall J. The interpretation of optical coherence tomography images of the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 2332-42.
- 24 Budenz DL, Fredette MJ, Feuer WJ, Anderson DR. Reproducibility of peripapillary retinal nerve fiber thickness measurements with stratus OCT in glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2008; 115: 661-6.
- 25 Uchida H, Brigatti L, Caprioli J. Detection of structural damage from glaucoma with confocal laser image analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37:2393-2401
- 26 Lester M, Mikelberg FS, Swindale NV, et al. ROC analysis of Heidelberg Retina Tomograph optic disc shape measure in glaucoma. *Can J Ophthalmol*. 1997;32:382-388.
- 27 Lester M, Mikelberg FS, Courtright P, et al. Interobserver variability of optic disk variables measured by confocal scanning laser tomography. *Am J Ophthalmol*. 2001;132:57-62.
- 28 Swindale NV, Stjepanovic G, Chin A, Mikelberg FS. Automated analysis of normal and glaucomatous optic nerve head topography images. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41: 1730-42.
- 29 Knight OJ, Chang RT, Feuer WJ, Budenz DL. Comparison of retinal nerve fiber layer measurements using time domain and spectral domain optical coherent tomography. *Ophthalmology* 2009;116(7): 1271-1277.
- 30 Blumenthal EZ, Williams JM, Weinreb RN, Girkin CA, Berry CC, Zangwill LM: Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements by use of optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2000;107(12): 2278-2282.
- 31 Schuman JS. Spectral domain optical coherence tomography for glaucoma (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2008;106: 426-458.
- 32 Quigley HA, Addicks EM, Green WR. Optic nerve damage in human glaucoma. III. Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema, and toxic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1982;100(1): 135-146.
- 33 Leung CK, Ye C, Weinreb RN, Cheung CY, Qiu Q, Liu S, Xu G, Lam DS. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography a study on diagnostic agreement with Heidelberg Retinal Tomograph. *Ophthalmology* 2010; 117(2): 267-74.
- 34 Ferreras A, Pajarin AB, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, Honrubia FM. Diagnostic ability of Heidelberg Retina Tomograph 3 classifications: glaucoma probability score versus Moorfields regression analysis. *Ophthalmology* 2007;114(11): 1981-7.

Una diagnosi difficile

di Odile Correnti, Lorenzo Rapisarda, Alfonso Spinello, Antonio Rapisarda

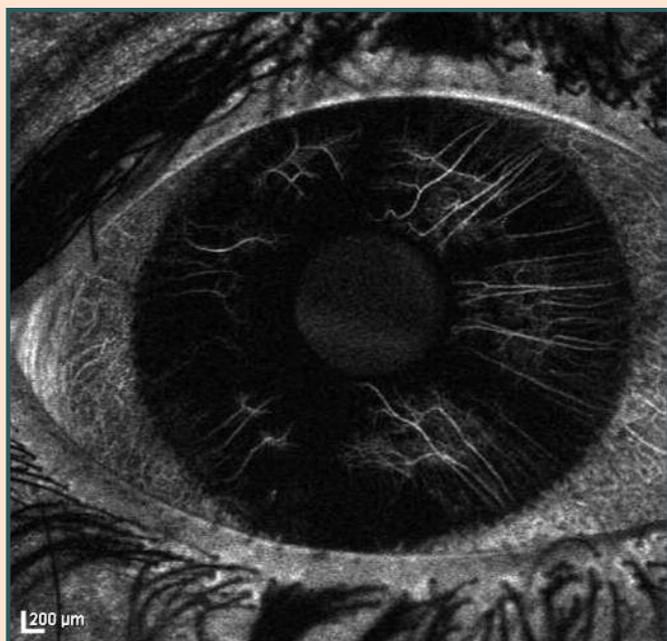


Fig. 1 - OD iridografia tempi precoci

S.S.L., paziente di anni 17, di sesso femminile, di razza caucasica, affetta da glaucoma congenito in OO, monocola funzionale per visus spento in OS, giunge alla nostra osservazione nell'aprile 2013 per scompenso tonometrico in OD.

Dall'anamnesi la giovane paziente risulta essere stata sottoposta ad intervento di trabeculotomia in OO, all'età di 2 anni circa, c/o altra Struttura.

La terapia antiglaucomatosa praticata dalla giovane prevede l'utilizzo di timololo, brimonidina e brinzolamide in OD mentre in OS timololo, bimatoprost e brinzolamide, oltre all'assunzione di 2 compresse al dì di acetazolamide.

All'ingresso il visus naturale è pari a 1/10 scarso in OD, non migliorabile con correzione, mentre in OS la giovane non ha percezione e proiezioni luminose.

Il tono oculare al momento del ricovero è di 21 mmHg in OD e di 19 mmHg in OS.

All'esame obiettivo si nota la presenza di lieve proptosi bulbare in OO con scosse di nistagmo orizzontale: il bulbo sinistro si presenta altresì deviato all'esterno.

All'esame del segmento anteriore la cornea appare trasparente in OO con presenza di strie di Haab in OS, la

camera anteriore normoprofonda in OD e invece di profondità irregolare in OS, la pupilla normoreagente e centrata in OD seppur in presenza di ectropion uveae, mentre in OS la pupilla appare ectopica, ovalare e decentrata ad ore 2-3.

La peculiarità dell'esame obiettivo consiste nel rilievo di massiva rubeosis iridis in OD > che in OS.

Il cristallino appare trasparente in OD e con lieve sclerosi nucleare in OS.

All'esame del fundus la papilla si presenta pallida ed escavata in OD con C/D pari a 0.9 mentre in OS si nota un'evidente atrofia ottica. Il Polo Posteriore risulta indenne in OO e, seppur con notevole difficoltà date le scosse di nistagmo, si riesce ad apprezzare un blando trattamento fotocoagulativo laser in estrema periferia retinica in OD.

DOMANDE AI LETTORI

- Quali domande rivolgereste alla paziente?
- Quale la motivazione per cui la paziente sarebbe stata sottoposta a fotocoagulazione laser?
- Potrebbe trattarsi di una concomitante trombosi della VCR associata al glaucoma?
- Quali esami diagnostici a vostro parere sono utili?
- Esistono esami diagnostici dirimenti nel caso specifico della paziente?
- Quale iter terapeutico intraprendereste?

[segue a pag. 45]

Allergan lancia un'innovazione nel mondo dei sostituti lacrimali: OPTIVE FUSION®

Allergan lancia un'innovazione nel mondo dei sostituti lacrimali: OPTIVE FUSION®

La nuova generazione dei sostituti lacrimali: comfort e protezione in una formulazione innovativa

Roma, 12 Settembre 2013 – Allergan ha annunciato oggi il lancio in Italia di OPTIVE FUSION®, la prima lacrima artificiale che combina, in un unico prodotto, acido ialuronico* e tecnologia OsmoMax** per trattare in modo innovativo ed efficace i segni e i sintomi dei pazienti con occhio secco^{1,2}.

L'acido ialuronico è un glicosaminoglicano, uno degli elementi fondamentali dei tessuti connettivi dell'uomo e degli altri mammiferi. Presente a livello oculare, in condizioni fisiologiche, è noto per la sua capacità di dare comfort immediato al paziente con occhio secco grazie alle sue caratteristiche viscoelastiche.

Oggi la grande novità sta nel fatto che, l'acido ialuronico, combinandosi con la Tecnologia OsmoMax prolunga il suo comfort che normalmente è immediato ma di breve durata.

L'innovazione di OPTIVE FUSION è data dalla combinazione di acido ialuronico e tecnologia OsmoMax, combinazione che assicura un sollievo immediato e prolungato nel tempo¹.

Acido ialuronico e Tecnologia OsmoMax, per la prima volta nella stessa formulazione, offrono comfort immediato e prolungato, osmoprotezione e riepitelizzazione della superficie oculare attraverso la migrazione cellulare¹.

Inoltre l'acido ialuronico presente nella formulazione di OPTIVE FUSION si combina con la carbosimetilcellulosa (CMC) formando una BRIDGED MATRIX flessibile che consente alle due sostanze di mantenere le caratteristiche individuali ma, nel contempo, di agire in modo sinergico².

OPTIVE FUSION® rappresenta un'importante innovazione per il paziente con occhio secco perché lo solleva dai fastidiosi e quotidiani segni e sintomi dell'occhio secco e ripristina la superficie oculare.

I benefici dati da OPTIVE FUSION si ottengono dalla combinazione di 3 meccanismi d'azione:

1) La BRIDGED MATRIX prolunga il comfort dato dall'acido ialuronico perché legandosi alla CMC si ancora alle cellule corneo-congiuntivali assicura una maggiore permanenza sulla superficie dell'occhio per mantenere l'idratazione e proteggere l'occhio da av-



verse condizioni rendendo così l'ammiccamento più fluido^{1,3}.

- 2) La tecnologia OsmoMax riduce lo stress cellulare causato dall'iperosmolarità; grazie all'osmoprotezione le cellule epiteliali ritrovano il loro equilibrio osmotico, migliorando in tal modo il loro stato di salute.
- 3) La BRIDGED MATRIX promuove la riepitelizzazione della superficie oculare grazie al processo di migrazione cellulare che aiuta le cellule sane a spostarsi verso le zone danneggiate^{2,3,4,5}.

"Allergan è un'azienda fortemente impegnata nella ricerca e nello sviluppo di nuovi ed innovativi sostituti lacrimali: riuscire a combinare in una sola goccia acido ialuronico e tecnologia OsmoMax è stato un grande risultato.

"Con questo innovativo prodotto che va ad aggiungersi agli altri prodotti della famiglia OPTIVE®, gli oculisti hanno a disposizione un'ulteriore opzione per soddisfare i bisogni dei loro pazienti con occhio secco" ha detto il dr. Nicola Di Menna, Amministratore Delegato di Allergan S.p.A

L'efficacia e la sicurezza di OPTIVE FUSION è stata valutata attraverso uno studio randomizzato, multicentrico,

in doppio cieco, della durata di 90 giorni che ha incluso 305 pazienti con segni e sintomi di occhio secco². I risultati hanno mostrato che OPTIVE FUSION rispetto alla sola carbossimetilcellulosa²:

- Migliora e stabilizza il film lacrimale, come dimostrato dal significativo aumento del T-BUT (Tear Break up time).
- Ripristina la superficie cellulare danneggiata riducendo significativamente la colorazione corneo - congiuntivale. I test di colorazione della superficie vengono, infatti, utilizzati per valutare la salute della superficie dell'occhio.
- Offre un sollievo immediato e prolungato dai sintomi dell'occhio secco, come confermato dal punteggio OSDI (Ocular Surface Disease Index)

“OPTIVE FUSION é un prodotto estremamente innovativo che mi permette di gestire al meglio i pazienti con occhio secco: un differente ed innovativo approccio attraverso l'unione di acido ialuronico e osmoprotezione. Sono molto soddisfatto che questo nuovo prodotto sia ora disponibile per i miei pazienti,” ha detto il prof. Maurizio Rolando – Direttore dell'Unità di superficie oculare della Clinica Oculistica nel Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia e Genetica dell'Università di Genova.
OPTIVE FUSION è un dispositivo medico CE.

Allergan, Inc.

Allergan Inc. è una società che opera nel settore sanitario, multi-specialistica; fondata 60 anni fa, con l'impegno e l'obiettivo di sviluppare trattamenti innovativi per aiutare le persone a raggiungere il proprio potenziale di vita.

La Società conta oggi oltre 10.000 dipendenti in più di 100 Paesi, con un ampio e dinamico portfolio di prodotti che variano dalle specialità medicinali ai dispositivi medici.

Inoltre dispone di tecnologie d'avanguardia in Ricerca e Sviluppo, nella produzione e nei controlli di sicurezza, che aiutano milioni di pazienti a vedere meglio, a muoversi più liberamente e ad esprimersi in modo più completo.

Dagli inizi, quando era una Società specializzata nella cura dell'occhio, all'attuale specializzazione in vari campi della medicina (fra cui l'oftalmologia, le neuroscienze e la medicina estetica), Allergan sostiene i pazienti ed i medici che confidano nei suoi prodotti nonché i dipen-

denti e le Comunità nelle quali essi vivono e lavorano ed ha festeggiato con orgoglio 60 anni di progressi

Per ulteriori informazioni: Cohn & Wolfe

Laura Faravelli - tel. 02.20239.369
email: laura.faravelli@cohnwolfe.com

Rossana Schiavello - tel. 02.20239.350
email: rossana.schiavello@cohnwolfe.com

References

- * come sodio ialuronato
- ** che contiene carbossimetilcellulosa
- 1 Data on file. Allergan, Inc.
- 2 Data on file. Allergan, Inc; Protocol 10078X-001.
- 3 Aragona P, Papa V, Micali A, Santocono M, Milazzo G. Long term treatment with sodium hyaluronate-containing artificial tears reduces ocular surface damage in patients with dry eye. *Br J Ophthalmol* 2002;86(2):181-4.
- 4 Simmons PA, Garrett Q, Xu S, Zhao Z, Vehige J, Wilcox M. Interaction of carboxymethylcellulose with human corneal cells. Presented at: Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO); April 30-May 4, 2006; Fort Lauderdale, FL.
- 5 Garrett Q, Simmons PA, Xu S, et al. Carboxymethylcellulose binds to human corneal epithelial cells and is a modulator of corneal epithelial wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(4):1559-67.



S.I.R.
Società Italiana della Retina

In collaborazione con
Fondazione G.B. Bietti per lo Studio e la Ricerca in Oftalmologia, I.R.C.C.S.

CONGRESSO NAZIONALE



Roma, 13-14 febbraio 2014

Centro Congressi Roma Eventi Fontana di Trevi

www.retina.it

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA E PROVIDER ECM:

Jaka
CONGRESSI

Via della Balduina, 88 - 00136 Roma • Tel. 06 35.49.71.14 - Fax 06 35.34.15.35 • info@jaka.it - www.jaka.it

Edema Maculare Diabetico

di Amedeo Lucente

Introduzione

Il Royal College of Ophthalmologists di Londra ha redatto nel 2012 la "Diabetic Retinopathy Guidelines". Le novità scientifiche ispiratrici di questa edizione, leggibili nella prefazione, sono state gli OCT ad alta definizione HD-OCT, la fluoroangiografia ad ampio campo e i laser multispot e/o micropulsati. La precedente edizione prevedeva, per lo screening, essenzialmente l'immagine oftalmoscopica digitale. L'esigenza di scrivere nuove linee guida muove dalla constatazione che le citate novità tecnologiche hanno cambiato, non poco, l'approccio diagnostico e terapeutico della Retinopatia Diabetica DR. Le linee guida sono state scritte e condivise dai quindici membri del "DR Guidelines Expert Working Party Members" e dal revisore esterno Lloyd Paul Aiello (direttore Joslin's Beetham Eye Institute Boston, Massachusetts, USA). Questa versione sarà rivedibile nel dicembre 2015[1]. Riporto parte del testo che si legge in prefazione: *"Similarly technological advances in retinal imaging especially the high definition OCT scans, wide field retinal angiography and new laser technology using multispot and micropulse abilities have widened clinical knowledge and treatment options"*.

Epidemiologia

La DR è una temibile complicanza della prolungata iperglicemia, degli squilibri elettrolitici, delle alterazioni microvascolari conseguenti. La perdita della visione è dovuta alle complicanze, frequentemente irreversibili, che la storia naturale della malattia ha evidenziato, prima che rimedi efficaci come la laserterapia, la chirurgia vitreale, gli anti-VEGF e gli inserti intravitreali a lento rilascio (Ozurdex, Iluvien) fossero disponibili e utilizzabili su larga scala e ne limitassero la comparsa: la retinopatia proliferante e l'edema maculare diabetico EMD. Nel mondo si stima in 250/285 milioni il numero totale dei diabetici, 366 milioni nel 2030 [2]. Oltre il 90% di tutti i pazienti diabetici è di tipo 2, non insulino-dipendente. L'incapacità di utilizzare insulina da parte delle cellule induce il pancreas ad aumentarne la produzione; il risultato finale è il lento esaurimento delle cellule beta β , le più numerose (60% / 80%) dei 5 tipi di cellule endocrine localizzate nelle isole del Langerhans nel parenchima pancreatico (1 milione circa grandi \pm 100 μ m). Molti pazienti diabetici di tipo 2 diventano, nel tempo, insulino-resistenti/dipendenti. In Europa si ha una diffu-

sione del diabete all'8,4% con stime in crescita al 9,2% nel 2025 (Regno Unito 4%, Francia 8,4%, Italia 8,7%, Spagna 7,5%, Germania 11,8%). Percentuali simili si riscontrano in Medio Oriente 7% e Nord-America 7,9%; minore diffusione è presente in Africa 2,4%, Pacifico Occidentale 3,1%, Sud Est Asiatico, America Centro-Meridionale 5,6%.

Un diabetico ha 20/25 volte più possibilità di diventare cieco rispetto a un non diabetico. La DR è, infatti, la causa più frequente di cecità tra i 30 e i 60 anni nelle società industrializzate. Anche se l'invecchiamento della popolazione ha fatto incrementare di molto il loro numero, la causa principale di questa "epidemia" è l'aumento dell'obesità. Il numero totale degli obesi, con indice di massa corporea superiore a 30 (IMC \geq 30 Kg/m²), si è decuplicato (Boston Scientific)[3].

La definizione del Royal College della DR è la seguente: *"Diabetic retinopathy is a chronic progressive, potentially sight-threatening disease of the retinal microvasculature associated with the prolonged hyperglycemia and other conditions linked to diabetes mellitus such as hypertension"*. E' evidente in tale definizione la cronicità, la pericolosità, la comorbilità, il rischio per la visione, sempre impellente in corso di questa malattia. Nell'UK Prospective Diabetes Study Group U.K.P.D.S.G. si evidenzia che, nei pazienti con pressione arteriosa sistemica inferiore a 150/85 mmHg, la progressione della DR si riduce del 34% rispetto a regimi pressori tra 150/85 e 180/105 mmHg. Da qui la necessità di richiedere sempre controlli vascolari completi con il riscontro di DR. Dopo 20 anni di malattia il 60% dei diabetici tipo 2 e, praticamente, il 100% di tipo 1, ha una qualche forma di retinopatia, più frequentemente donne che uomini[4]. Queste caratteristiche cliniche impongono controlli seriati e standardizzati, non sempre correttamente esposti ai pazienti e tanto meno da loro praticati.

Classificazione

La classificazione della DR è dicotomizzata dalla presenza o meno di neovasi:

- a) Non-Proliferativa, NPDR (Background/Preproliferative):
 - National Security Council-United Kingdom, NSC-UK

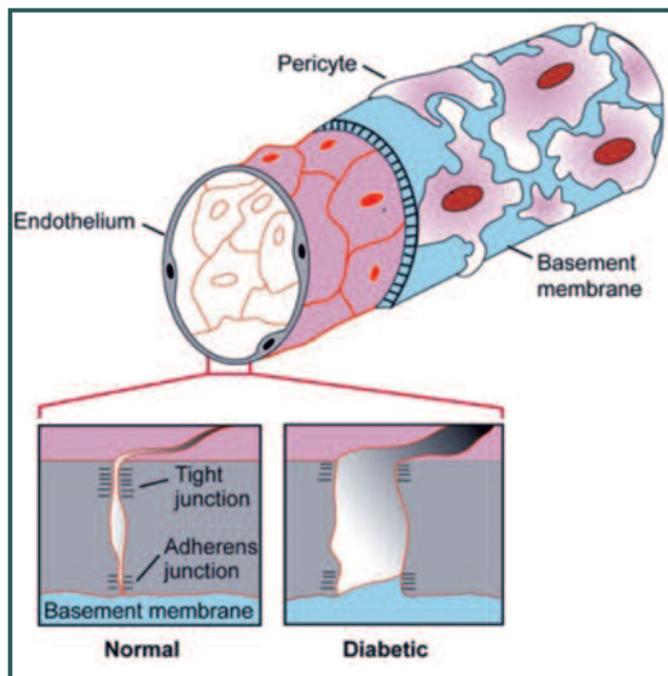


Fig. 1 - Capillari Retinici: Endotelio e periciti. Tight e Adherens Junction - www.caringfordiabetes.com

- Background (Level R1, Livello R1)
- Proliferative (Level R2, Livello R2)
- American Academy of Ophthalmology, AOO:
 - Mild (Lieve)
 - Moderate (Moderata)
 - Severe (Severa)
- Scottish Diabetic Retinopathy Grading Scheme, SDRGS:
 - Mild background (Level R1, Livello R1)
 - Moderate background (Level R2, Livello R2)
 - Severe background (Level R3, Livello R3)
- b) Proliferativa, PDR:
 - Location (Localizzata)
 - Severity (Severa)

La maculopatia diabetica è classificata separatamente:

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

Le classificazioni attuali, come si evince, sono state scritte dall'AAO, American Academy of Ophthalmology e dal NSC-UK, National Security Council-United Kingdom con la variante scozzese, Scottish Diabetic Retinopathy Grading Scheme. Le alterazioni funzionali sono diverse per gravità ed evoluzione della malattia. L'EMD costituisce, per certi versi, un unicum nella storia della malattia retinica.

Può colpire la visione centrale in tutte le fasi della ma-

lattia e presentarsi, in modo imprevedibile, nella retinopatia non proliferante/proliferante, alterando significativamente la qualità della visione del diabetico, spesso in modo irreversibile, in presenza anche di modesti segni di vasculopatia, spesso in coincidenza di alterazioni sistemiche della malattia. I giovani con diabete di tipo 1 sono maggiormente coinvolti nella retina periferica, con più alta frequenza di retinopatia proliferante [5,6]. La presenza di un coinvolgimento retinico globale non è, però, infrequente. L'EMD costituisce sempre una priorità terapeutica per i più gravi, precoci e irreversibili danni visivi che può comportare. Quest'articolo si limita ad alcuni aspetti clinici e d'imaging dell'EMD tralasciando i molti innovativi aspetti terapeutici che meritano uno spazio dedicato [7].

Fisiopatologia

Edema deriva dal greco (οίσημα) gonfiore, (edema in American English, oedema in British English), conosciuto anche come idropisia, idropsia o idrope, termini riservati a raccolte di liquidi in cavità sierose. È un aumento di liquidi negli spazi interstiziali capaci di accoglierlo, localizzato o generalizzato (anasarca). Dipende dall'equilibrio tra la pressione osmotica e idrostatica che influenzano, in modo contrario, la dinamica dei fluidi nei capillari. Le leggi di Starling (Ernest Henry Starling, Londra 1866/Giamaica 1927) e di Laplace (Pierre Simone Laplace, Beaumont-en-Auge Normand 1749/Parigi 1827) regolano, entropicamente, questa fine dinamica emoreologica.

L'edema maculare diabetico è la manifestazione finale di un aumento anormale di "entropia retinica", del disordine tissutale per la rottura di ogni equilibrio nella parete dei capillari, di una totale "deregulation emoreologica" generata dall'iperglicemia. Secondo la legge di Starling la pressione idrostatica favorisce il movimento dei fluidi verso l'esterno dei vasi; la pressione osmotico-colloide tende, invece, a trattenerli all'interno (forze opposte di Starling). Nei diabetici la pressione idrostatica è spesso aumentata per la frequente coesistenza d'ipertensione sistemica e/o per l'ipossia retinica focale. La legge di Laplace spiega perché in un vaso l'aumento della pressione interna dilata il suo diametro, deformandone la parete elastica.

Le alterazioni anatomiche che si determinano nelle pareti favoriscono la discontinuità delle giunzioni endoteliali e aumentano la permeabilità parietale capillare ai liquidi endovasali. Fisiologicamente la pressione idrostatica è bilanciata dall'osmotica. Le pareti dei capillari retinici sono di tipo non fenestrato, caratteristica istologica peculiare dei capillari retinici ed encefalici. Sono vasi a perfetta tenuta per la presenza di Tight e Adherens

Junction, giunzioni serrate tra le singole cellule, ulteriormente rinforzate da astrociti parietali nell'encefalo e da periciti nella retina per mezzo delle loro propaggini citoplasmatiche in modo caratteristicamente geometrico (Fig. 1). L'insieme dei capillari intraretinici costituisce la cosiddetta Barriera Ematoretinica Interna Blood-Retinal Barrier BRB, simile, per caratteristiche fisiologiche e strutturali alla più vasta Barriera Emato-Encefalica BEE. Entrambe sono permeabili solo a molecole sotto i 500 Dalton, come ossigeno, diossido di carbonio, etanolo, ormoni steroidei, zuccheri. Esiste nei tessuti umani un delicato equilibrio che favorisce il risparmio finale di elettroliti, preziosi per il fine mantenimento dell'equilibrio omeostatico dell'organismo. Ogni minima fuoriuscita di liquidi dal circolo ematico è drenata nei vasi linfatici e reimmessa in circolo. Nella retina non esistono vasi linfatici; l'aumento degli spazi intercellulari, per accumulo di liquidi, si manifesta principalmente con l'aumento dello spessore retinico in senso antero-posteriore piuttosto che latero-lateralmente.

La possibilità di riassorbire liquidi nella retina, causata dall'apertura della BRB "Open BRB" è più difficile che in altri distretti. La retina per funzionare pienamente deve essere una "struttura asciutta". Si spiega così la presenza nella retina, in modo esclusivo, di capillari non fenestrati che non permettono passaggio di liquidi per salvaguardare l'esclusiva comunicazione sinaptica cellulare, marginale in tessuti meno specializzati. La rottura della BRB è identificata, com'è noto, dal leakage fluoresceinico in retina e/o in vitreo.

La perdita dei periciti, l'ispessimento della membrana basale dei capillari e l'accumulo di materiale nella matrice extracellulare sembrano essere le prime alterazioni istologiche secondarie al danno iperglicemico. In particolare i periciti (Zimmermann 1923) sono implicati nell'angiogenesi, nella produzione di VEGF oltre ad essere "cellule chiavi" nella tenuta delle BRB/BEE, con meccanismi ancora non del tutto noti[8].

L'aumento della leucostasi e la diminuita deformabilità dei leucociti, frequente in corso d'iperglicemia prolungata, peggiorano l'emoreologia del microcircolo retinico, favoriscono l'occlusione dei capillari, determinano la finale ischemia tissutale. Quest'insieme di noxe innesca una cascata di eventi patogeni con effetto domino, sostenuta e alimentata da numerosi, importanti fattori bio-chimico-umorali:

- *accumulo di polioli;*
- *rilascio di radicali liberi;*
- *produzione di citochine pro-infiammatorie;*
- *diminuzione di PEDF, anti-VEGF;*
- *aumento di VEGF;*

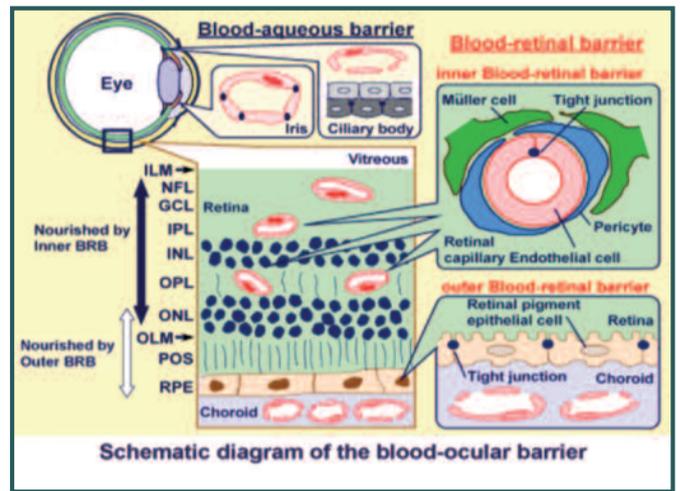


Fig. 2 - Schema delle barriere ematoretiniche - www.mersi.com

- *aumento d'istamina;*
- *aumento di ICAM-1;*
- *cambiamenti biochimici del vitreo/ialoide posteriore.*

La cascata di eventi descritta, con rapidità variabile per intensità e durata, innesca il danno vasale del complesso giunzionale endoteliale (Tight e Adherens Junction). Alla rottura della BRB interna si può aggiungere, con la persistenza dei fattori elencati, la possibile rottura della Barriera Ematoretinica Esterna costituita dall'EPR, anch'essa caratterizzata da giunzioni serrate tra le singole cellule pigmentate (Fig. 2). Si ha così la possibilità di diffusione di liquidi dalla coriocapillare ben più temibile, perché i capillari sono fenestrati e permettono il passaggio di molecole fino a 800 Dalton.

I fattori che maggiormente sono coinvolti nel danno delle Tight Junction, tra quelli citati, sono i VEGF e le citochine. Il prevalere di alcuni elementi patogenetici nella catena degli eventi descritti accresce ora la componente trazionale vitreoretinica ora la tissutale dell'EMD, spesso indissolubilmente associate. Del resto gli spazi intercellulari del tessuto retinico sono sottoposti a un continuo accumulo di acqua per l'elevato metabolismo dei fotorecettori. Le cellule retiniche hanno, probabilmente, il più alto tasso ossidativo presente del nostro organismo.

La densità cellulare per mm² nella retina è tra le massime registrabili nei tessuti umani (circa 5 milioni di cellule pigmentate, 130 milioni di fotorecettori, 1 milione di ganglionari, 1 milione di bipolari, cellule Orizzontali, Amacrine, del Müller, quest'ultime con densità crescente al grado di specializzazione funzionale retinica, nei mammiferi in fovea 25000/mm²).

Normalmente il rapporto glia/neurone nei mammiferi è di 9/1; nella retina ci dovrebbero essere quindi circa

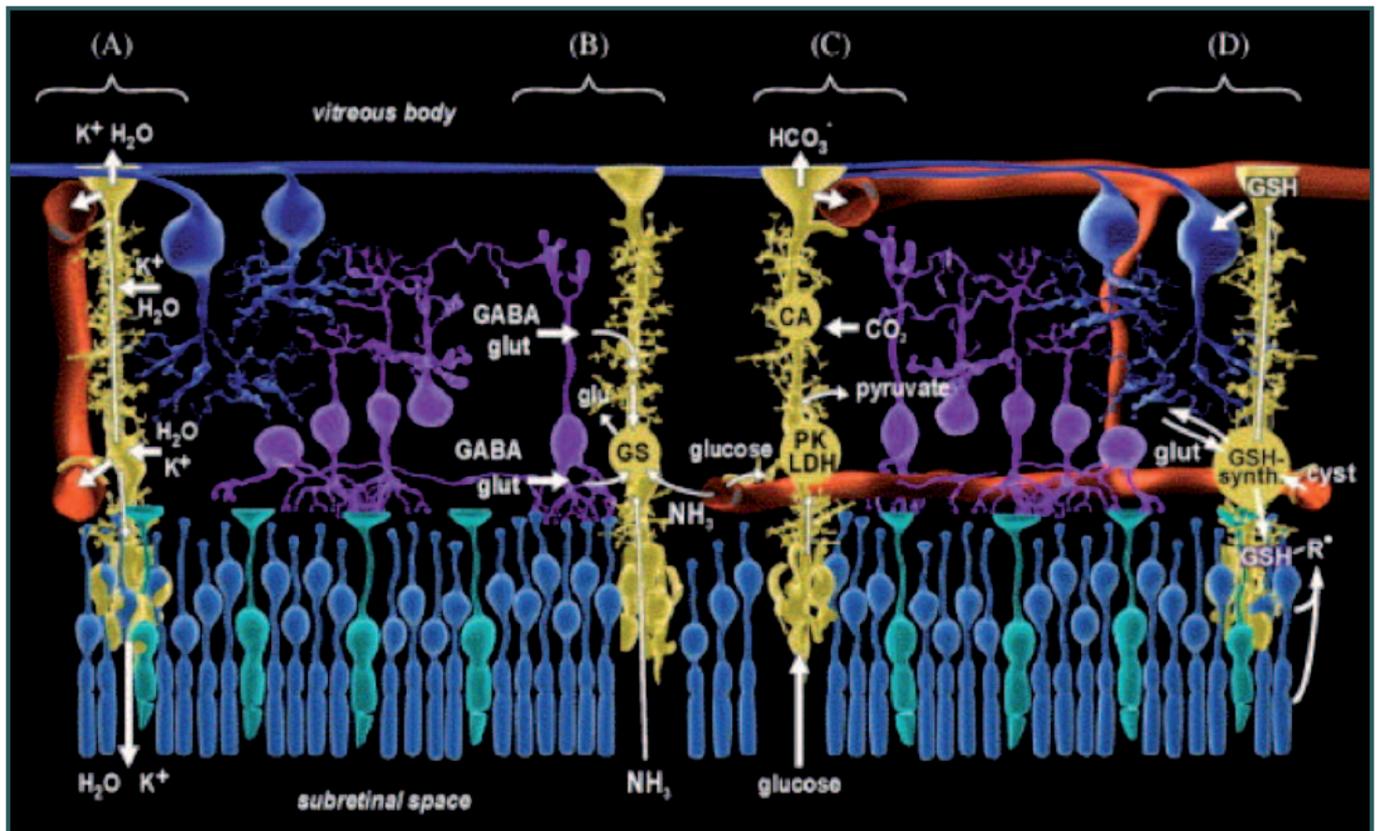


Fig. 3a - Cicli biologici intraretinici delle cellule del Muller - www.sciencedirect.com

9 milioni di cellule di Müller (circa 1 milione sono le cellule ganglionari con i loro assoni, le fibre ottiche retiniche). Questa densità cellulare rende l'habitat retinico un tessuto ad altissima richiesta energetica, con dissimulazione finale di molte molecole di acqua. Il degrado ossidativo di una molecola di glucosio produce 42 molecole di acqua; il glucosio è l'unica molecola capace di fornire energia alla retina.

Il lavoro metabolico di recupero dei liquidi catabolici interstiziali è svolto, attivamente e intensamente dalle cellule di Müller, che realizzano un evidente rapporto di partnership glia/neuroni. Il tappeto cellulare dell'EPR è attivo, con le stesse finalità, nello spazio sub-retinico, dove è altrettanto importante mantenere un'omeostasi perfetta. Il trasporto di acqua è guidato dal passaggio di ioni potassio nei canali delle membrane citoplasmatiche delle cellule del Müller e dell'EPR (acquaporine, proteine di canale scoperte da Peter Agre)[9].

Normalmente ioni potassio sono immessi nel circolo sanguigno per trasporto dagli spazi interstiziali. Se questo lavoro s'interrompe, la pressione oncologica/osmotica intercellulare aumenta, si accumula acqua e si forma edema. La downregulation dei canali potassio ha un ruolo importante nell'EMD. Le cellule sono le prime a soffrire di questo squilibrio elettrolitico, con ipotonia e rigonfiamento del citoplasma, che interessa prima i neuroni, più tardivamente le stesse cellule di Müller. Ciò contri-

buisce all'aumento iniziale dello spessore retinico registrabile nelle tomografie HD (Fig. 3a, 3b).

Molte altre sono le funzioni recentemente scoperte delle cellule di Müller, paragonate a delle vere e proprie "fibre ottiche viventi". Numerosi studi confermano un loro intervento sulla conduzione della luce attraverso gli strati interni dell'architettura della retina, migliorando la qualità finale del segnale/rumore e minimizzando il light scattering intraretinico. Dati di ricerca, ancora da definire e confermare pienamente, vedono le Müller coinvolte nella distribuzione spaziale e configurazione della luce in propagazione per la formazione tridimensionale dell'immagine. In condizioni patologiche infine, un loro sotto-insieme potrebbe trasformarsi in cellule con funzioni simil-staminali rigenerando fotorecettori e neuroni retinici in apoptosi [10].

Clinica

L'edema maculare, oltre che nella DR, si può riscontrare in corso di molteplici evenienze patologiche, com'è a tutti noto. L'ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study identifica l'EMD clinicamente significativo EMCS se sussistono almeno una delle seguenti caratteristiche (Fig. 4a, 4b, 4c)[11]:

a) *Ispessimento diretto della fovea o entro 500 micron dalla foveola;*

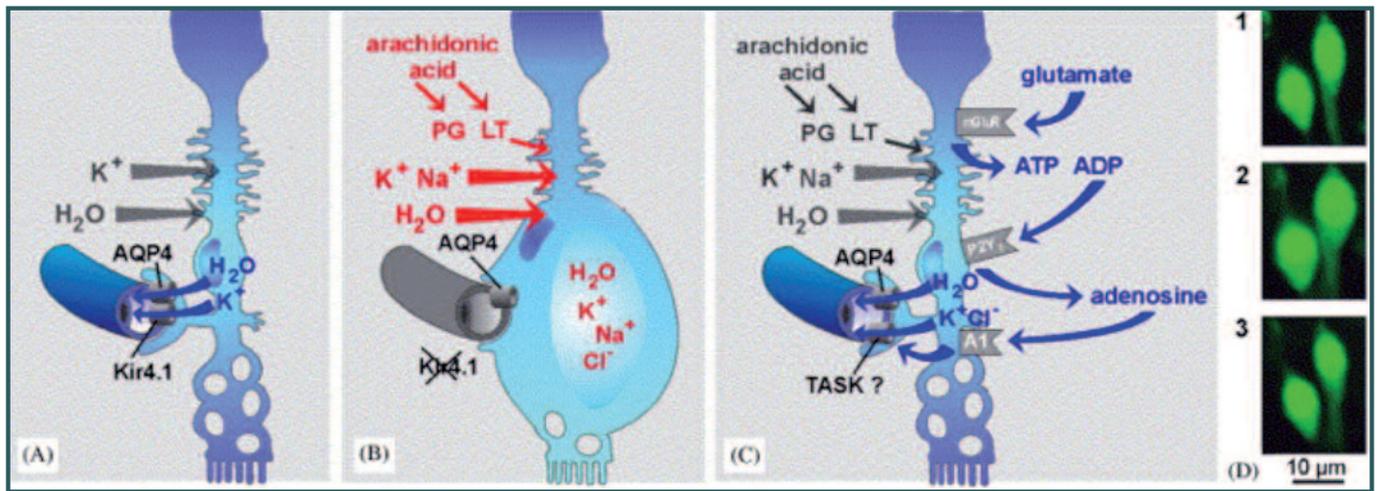


Fig. 3b - Funzioni citoplasmatiche delle cellule del Muller. Modificata da Pannicke et al. (2004) e Uckermann et al.(2006)

- b) Essudati duri in fovea o entro 500 micron dalla foveola, con ispessimento dell'area centrale;
- c) Ispessimento di una o più aree retiniche a un diametro papillare dalla foveola, di ampiezza uguale o maggiore a un diametro papillare (1500 micron).

L'ETDRS svolto sotto l'egida del NEI National Eye Institute Bethesda USA (National Institute of Health), è stato uno studio randomizzato, iniziato nel dicembre 1979, completato nel giugno 1985, comprendente 3711 pazienti, uomini e donne, tra 18 e 70 anni, seguiti fino al 1989 in 22 diversi centri per un minimo di 4 anni, affetti da DR non proliferante/proliferante non precedentemente trattata, con o senza edema maculare. Lo scopo era di valutare la terapia argon laser e l'influenza dell'aspirina nel decorso della malattia.

Quest'ultimo aspetto è stato indagato per la minore prevalenza di DR nei pazienti con artrite reumatoide in terapia con forti dosi di acido acetilsalicilico o ASA. L'uso di aspirina non ha influenzato la progressione della DR, non ha aumentato il rischio di emovitreo, non ha inciso sulla visione finale; non è quindi controindicata nei pazienti con DR. Il suo uso si associa spesso a un ridotto rischio cardiovascolare, comorbilità frequente in corso di DR.

Il termine "Edema Maculare Clinicamente Significativo" EMCS è stato coniato per la prima volta nel corso di questo studio per indicare e sottolineare il coinvolgimento maculare entro i 500 micron dalla fovea, con diminuzione dell'acuità visiva. L'enorme mole di pubblicazioni derivate dall'ETDRS ha, tra l'altro, fatto emergere che:

- il trattamento argon laser precoce nelle forme di DR con leakage alla fluoroangiografia determina una riduzione relativa del rischio visivo, statisticamente si-

gnificativo, in particolar modo nei pazienti non insulino-dipendenti;

- nella retinopatia non proliferante lieve e moderata si è dimostrato sufficiente il solo controllo clinico assiduo;
- il trattamento laser argon è necessario appena si ha un viraggio verso la forma proliferante;
- la fotocoagulazione focale nell'EMCS sicuramente riduce il rischio di perdita visiva con possibili ma poco prevedibili miglioramenti;
- la migliorata prognosi con la laserterapia nella forma proliferante a 5 anni ha ridotto a 5% il rischio di cecità legale e a 1% il rischio di cecità assoluta.

Prima della fotocoagulazione il rischio di cecità legale era del 50%. Il Diabetic Retinopathy Clinical Research Network DRCRnet, nato nel 2002 per la comunicazione tra i centri di ricerca, ha stabilito come significativo e pericoloso un incremento di spessore retinico ad 1 mm (1000 micron) dalla macula, aumentando il diametro centrale retinico d'interesse per fini visivi (DRCR.net overview). Nell'edema maculare spesso lo spessore retinico e acuità visiva non concordano; si possono verificare diminuzioni visive e regressioni dell'edema dopo terapie iniettive o miglioramenti inaspettati e spessori maculari aumentati.

Gli ultimi modelli HD-OCT sono capaci di finemente segmentare, identificare, misurare le lesioni presenti, individuare le alterazioni istologiche e il relativo gruppo di cellule retiniche coinvolte. Con una lettura citologica dei tomogrammi le incongruenze prima descritte, che si basano solo sullo spessore, assumono interpretazioni più ragionate, la funzione si avvicina di più alla struttura, l'imaging ad alta definizione si collega meglio alle capacità visive. Su questa scia di lettura si è verificata una correlazione positiva e indicativa tra riduzione dello

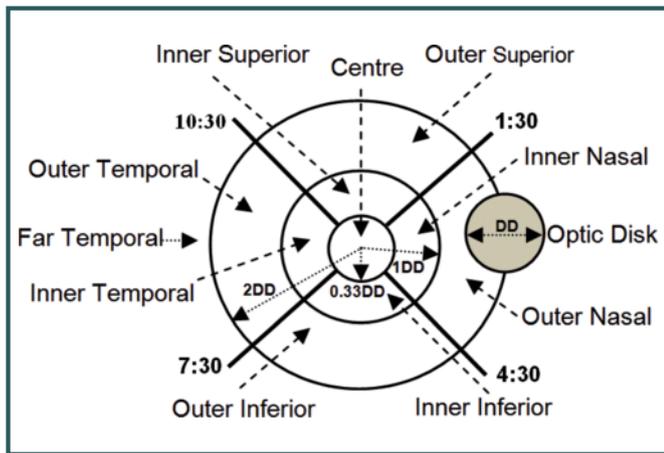


Fig. 4a - Topografia del polo posteriore rispetto al disco ottico.

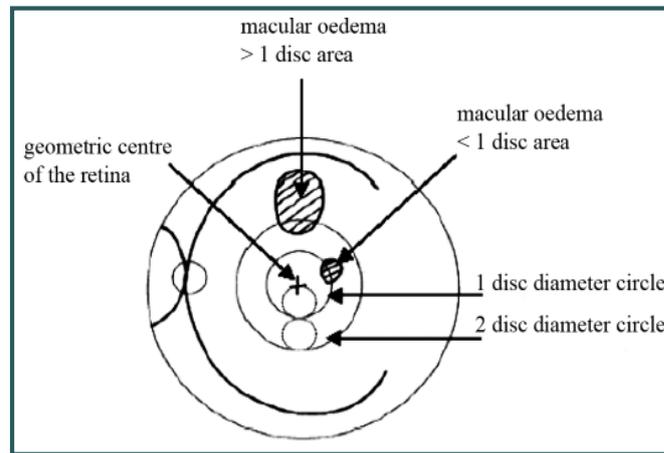


Fig. 4b - ECMS: limiti topografici al polo posteriore

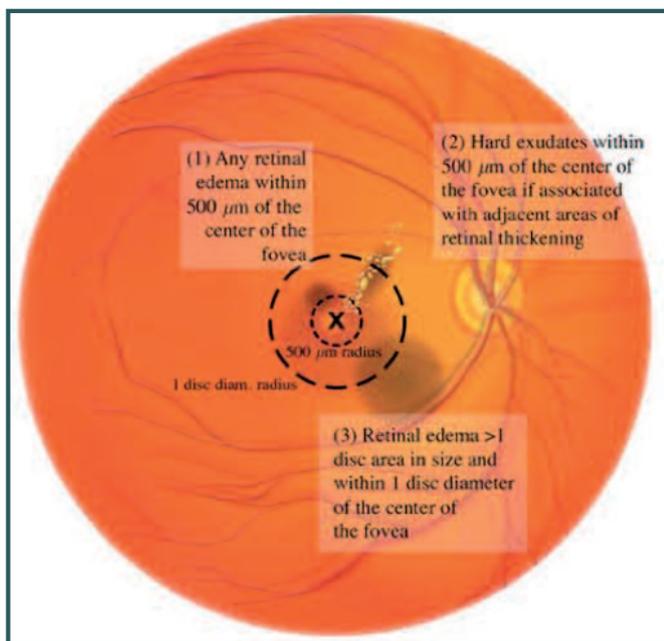


Fig. 4c - Clinically significant macular edema EMCS - Copyright ©2008 Lippincott Williams & Wilkins

spessore della retina interna e acuità visiva, mentre un aumento degli spessori degli strati esterni nell'EMD, dopo vitrectomia, è frequentemente associato a prognosi visive peggiori [12].

Imaging

Certamente l'avvento degli HD-OCT ha permesso di capire e meglio stadiare l'EMD quantitativamente; non esiste attualmente studio e ricerca sulla retina senza imaging tomografico. I nuovi software permettono sempre più un'analisi anche qualitativa dell'EMD. Le alterazioni microstrutturali della retina esterna, visibili con le scansioni HD-OCT, dimostrano una relazione molto stretta con l'acuità visiva. Lo spessore retinico centrale in valore assoluto, come dimostrato dal DRCR Network è, invece, modestamente in relazione con il visus.

Le alterazioni delle bande tomograficamente iperriflettenti, corrispondenti alle giunzioni IS/OS dei fotorecettori (strato mioide ed ellissoide) sono state valutate attentamente dopo vitrectomia via pars plana nell'EMD[13]. I pazienti con migliore rappresentazione degli strati iperriflettenti foveali dopo la vitrectomia erano quelli con migliori performance visive rispetto a pazienti con interruzioni degli strati mioide e/o ellissoide valutati per una distanza di 500 micron dalla fovea centrale.

Altra struttura istologica visibile agli HD-OCT con stretta corrispondenza tra rappresentazione tomografica, istologia e acuità visiva è la Membrana Limitante Esterna MLE. L'integrità di questa struttura è molto significativa per la prognosi visiva in molte patologie retiniche, compreso l'EMD. Oishi A. et al. riferiscono, riferendosi alla degenerazione maculare senile, che l'integrità della MLE è addirittura più utile rispetto alla rappresentazione tomografica IS/OS nella correlazione funzione e struttura[14,15]. Questi studi spostano il timing della tomografia HD definitivamente dal rilievo istologico al citologico, che sarà ulteriormente possibile con l'avvento, non molto lontano, delle nuove ottiche adattive o adattative nel percorso ottico dei futuri HD-OCT. Lo spessore retinico per ora resta il parametro di confronto più importante per stabilire l'efficacia delle nuove terapie. Il confronto tra gli spessori retinici rilevati dallo Stratus e i nuovi Spectral Domain è ancora argomento di discussione. Sono stati trovati spessori retinici maggiori con HD-OCT di 30/50 micron.

Questa differenza è dovuta alla riflettività istologico-tomografica usata dai software degli strumenti come limite: nel Cirrus HD-OCT il limite esterno è l'EPR, nello Stratus è la giunzione IS/OS dei fotorecettori; il limite interno per Time e Spectral Domain resta la Membrana Limitante Interna MLI [16]. Wolf-Schnurbusch et al. hanno paragonato gli spessori retinici nel-

TABELLA 1 - Spessori retinici Central Retinal Thickness CRT SD-OCT e Stratus. Mean CTR values (\pm standard deviation) obtained in central 1.000 μ m diameter area

Instrument	CRT [μm] (average \pm SD)
Stratus OCT	212 \pm 19
Spectralis HRA + OCT	289 \pm 16
Cirrus HD-OCT	277 \pm 19
Spectral OCT/SLO	243 \pm 25
SOCT Copernicus	246 \pm 23
RTVue-100	245 \pm 28

l'area centrale di sei Spectral OCT (diametro centrale di 1000 micron in occhi sani).

La tabella 1 mostra i risultati trovati. Lo scarso agreement è dovuto alla differente capacità di risoluzione tra gli strumenti, al diverso software di segmentazione e/o all'allineamento adottato degli algoritmi; il maggior divario è tra Stratus e HD-OCT [17,18] (Tab. 1).

E' stato riscontrato che l'EMD può assumere diversi patterns d'imaging alla tomografia ad alta definizione. Kim e al. hanno proposto cinque patterns principali al prevalere del breakdown della BRB interna, esterna o di entrambe. I patterns principali all'HD-OCT secondo Kim sono [19, 20] (Fig. 5):

- a) *Edema degli strati retinici interni (Breakdown of inner/outer BRB)*
- b) *Edema cistoide localizzato/diffuso (Breakdown of inner/outer BRB)*
- c) *Accumulo di fluido sottoretinico (Breakdown of outer BRB)*
- d) *Edema trazionale (Breakdown of inner BRB)*
- e) *Combinazione dei patterns A, B, C, D*

I diversi patterns evidenziati non sono mera classificazione d'imaging, una standardizzazione delle possibili tipologie tomografiche dell'EMD. Denotano ed evidenziano aspetti diversi fisiopatologici del breakdown della BRB stabilendo, per molti versi, differenti vie fisiopatologiche evolutive, che iniziano ad essere identificabili con la tomografia HD. Numerosi studi hanno dimostrato che gli HD-OCT permettono di scoprire condizioni di edema maculare in retine altrimenti giudicate normali alla biomicroscopia.

Il CSME, più urgente da identificare e diagnosticare, è difficilmente quantificabile solo con la biomicroscopia; solo il 14% dei pazienti con EMD subclinico, con spessore tra 200 e 300 micron è, infatti, accertabile con

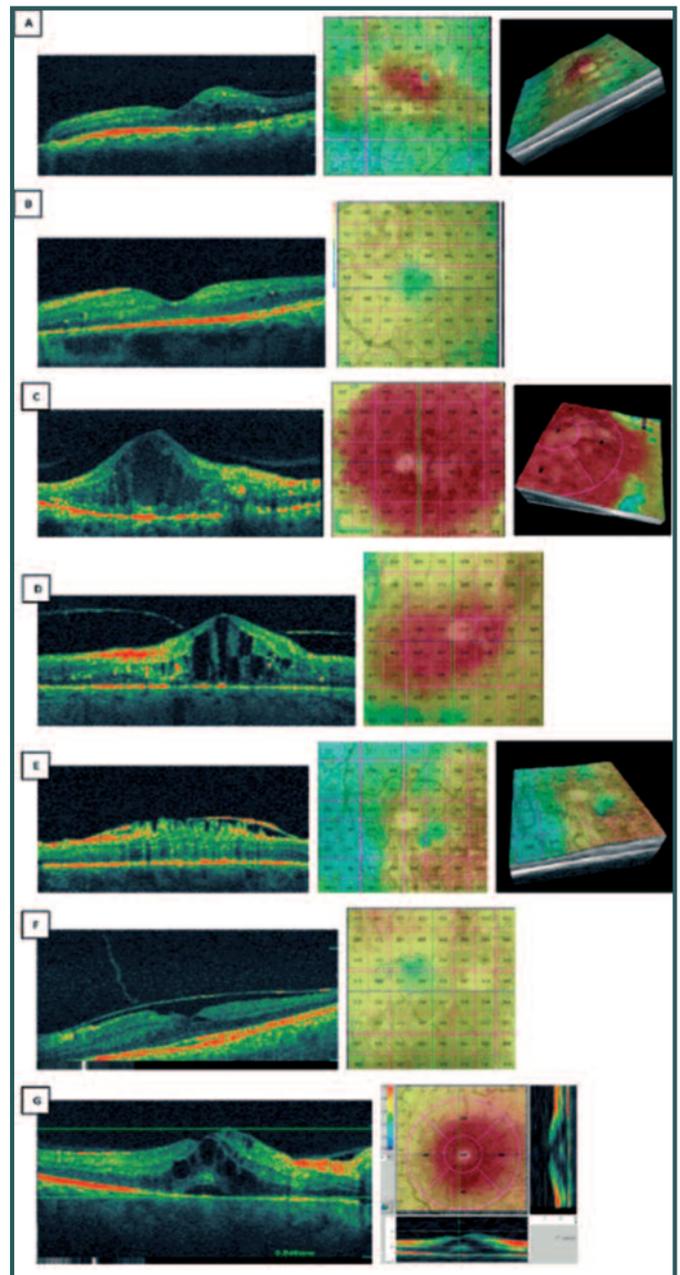


Fig. 5 - Imaging HD OCT dell'EMD secondo Kim, modificate da Maalej et al.

l'esame biomicroscopico[21].

Il leakage fluorescintico, com'è noto, è alla base e identifica la rottura della BRB cui segue ispessimento retinico per dispersione di liquidi. Un recente lavoro di Bernardes et al. ha dimostrato che è possibile scoprire e seguire le iniziali alterazioni della BRB nell'EMD con HD-OCT, minimizzando l'uso invasivo della fluoroangiografia[22].

L'altro importante tassello tecnologico che ha spinto il Royal College of Ophthalmologists di Londra a redigere nuove linee guida nella DR è stato l'Ultra-Wide Field. L'Ultra-Wide Field è una recente tecnica d'imaging, presente dal 2011 in forma usufruibile su larga scala, studiata da almeno un decennio, che permette una visione ad am-

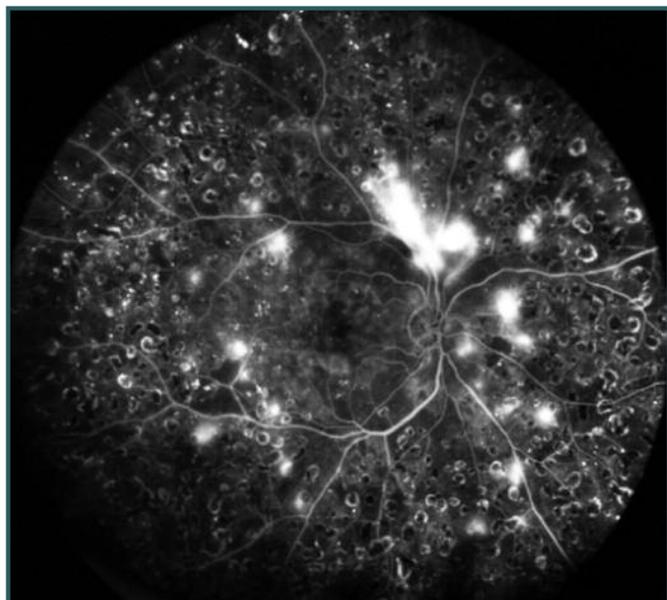


Fig. 6a - Fluorangiografia di retinopatia diabetica proliferante ultra-widefield già parzialmente trattata - G. Staurenghi

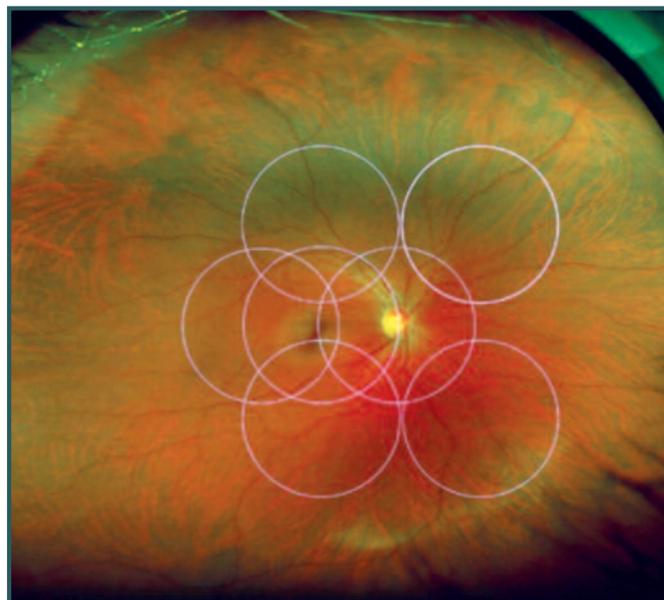


Fig. 6b - The seven standard ETDRS fields superimposed on a ultra-widefield fundus photo, showing the 75° view vs. the 200° view - Ravi D. Patel, MD

pio campo della retina. L'introduzione del nuovo dispositivo Optos Optomap 200Tx (Optos Inc., Marlborough, Mass; ora Daytona System – Prod. Optos - USA) offre immagini della retina a tutto campo a colori, Red-Free, fluoroangiografia, indocianina e autofluorescenza.

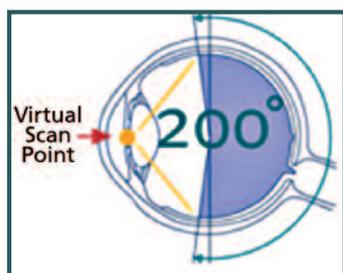


Fig. 6c - Angolo visivo dell'ultra-widefield

E' possibile avere una visione del polo posteriore e della periferia, senza contatto, simultaneamente, per un'estensione di più dell'80% del polo posteriore (83%), 200 gradi della cupola posteriore retinica, oltre l'equatore, in una singola acquisizione.

Szilárd Kiss su Ocular Surgery News riferisce di aver utilizzato "ultra-widefield imaging system" in oltre 1000 pazienti per quattro anni (giugno 2012). Kiss dichiara testualmente tra l'altro: "However, it is turning out that there is more to life than just what we see in the posterior retina, especially for diseases like diabetes", la necessità cioè di allargare lo sguardo alla retina periferica specie nella DR.

Questo studio, pubblicato su Retina, ha rilevato che con l'ultra-widefield fluorangiografia può essere valutata una superficie retinica 3,2 volte più estesa rispetto all'imaging tradizionale con i sette campi standard 7SF (7 Standard Field) (Fig. 6a, 6b, 6c).

Il coinvolgimento retinico nella DR, utilizzando questa

nuova imaging, si è rilevato essere 3,9 volte superiori per le zone non perfuse, 1,9 volte per aree di neovascolarizzazione e 3,8 volte per zone di fotocoagulazione panretinica[23, 24].

L'intuizione e la necessità di allargare il campo dell'esplorazione retinica sono state merito di ricerche italiane [25, 26]. Da oltre un decennio Giovanni Staurenghi ha svolto e pubblicato numerosi studi con l'ausilio dell'oftalmoscopia SLO ad ampio campo. La lente a contatto da lui progettata, 230 SLO (Staurenghi 230 SLO lens, Ocular Instruments, Inc. Bellevue WA, USA), è stata un primo efficace ed economico passo in avanti verso l'ultra-widefield imaging. L'esplorazione a grande campo è diventata una necessità indifferibile nella diagnosi e terapia di molte malattie retiniche, altrimenti non valutate pienamente nella periferia retinica.

Di recente l'Heidelberg ha sviluppato una tecnologia no-contact, con lenti ultra-widefield, modulari, da abbinare nel percorso ottico allo Spectralis e all'HRA2 (Heidelberg Engineering Inc., Carlsbad, Calif).

Questo modulo non permette, per ora, un'efficace tomografia a grande campo ma apre, definitivamente, lo scenario a un'indagine clinica senza limiti, su tutta la coroide e la retina in campo fotografico, fluoroangiografico e/o con indocianina, limitato a 150 gradi.

La rilevanza diagnostica e terapeutica dell'ultrafield imaging, insieme alla tomografia HD e ai laser multispot e/o micropulsati, è stata tale da motivare il Royal College of Ophthalmologists di Londra a redigere nel 2012, come riferito, nuove "Diabetic Retinopathy Guidelines". Sempre Kiss afferma che meno del 20% degli oculisti

utilizza correntemente questa tecnica, e che oltre il 10% dei pazienti classificati sani all'imaging tradizionale presentano all'ultrafield imaging segni più o meno importanti di DR.

Considerazioni Finali

Le novità tecnologiche High-Tech stanno cambiando ogni consolidata abitudine clinica e terapeutica.

Offrono, con sempre maggiore copiosità, qualità istologica e dati fisiopatologici da correlare alla clinica, cosa sempre necessaria per non smarrirci nell'abbondanza dei singoli risultati strumentali.

Gli algoritmi sono la chiave di lettura per rendere fruibili i dati rilevati, un aiuto indispensabile per la statistica e l'iconografia. Wikipedia definisce l'algoritmo "intuitivamente come una sequenza ordinata e finita di passi (operazioni o istruzioni) elementari che conduce a un ben determinato risultato in un tempo finito". Quest'accelerazione e continua evoluzione High-Tech non devono "ubriacarci".

Le recenti linee-guida dell'American College of Physicians (ACP), pubblicate sugli Annals of Internal Medicine (aprile 2012), così riassumono le evidenze cliniche emerse nel diabete:

- a) *La terapia antidiabetica orale andrebbe aggiunta alle raccomandazioni sullo stile di vita (dieta, attività fisica, calo ponderale) solo dopo aver constatato l'insuccesso di queste nel migliorare sufficientemente il compenso glicemico;*
- b) *Per la maggior parte dei pazienti, l'opzione di prima scelta è data dalla monoterapia con metformina;*
- c) *L'aggiunta a questa di un secondo farmaco va riservata ai soggetti con iperglicemia persistente.*

Affermano altresì che la comorbidità, l'aspettativa di vita e le preferenze del paziente devono contribuire alla scelta della terapia, così come dell'obiettivo glicemico da perseguire, con un'HbA1c target <7% per la maggior parte dei casi.

Queste precisazioni devono far ricordare che ogni nostro sforzo per la difesa della vista nella DR e, nell'EMD in particolare, si vanifica senza lo stretto contatto con il diabetologo, e che ogni segno semeiologico strumentale bisogna sempre incastarlo nello stato generale del singolo paziente. Essere moderni e attenti oculisti, soprattutto oggi nell'era High Tech, vuol dire non dimenticare di essere, prima di tutto, anche autenticamente dei medici. ■

GLAUCOMA A BRAIN DISEASE: 2014

From Experimental Models to Clinical Recommendation

ROMA - VILLA MIANI
11/12 Aprile 2014

PRESIDENTE:
M.G. Bucci

COORDINATORE SCIENTIFICO:
G.L. Manni

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA
E PROVIDER ECM

Jaka
CONGRESSI

info@jaka.it - www.jaka.it


omikron

BIBLIOGRAFIA

- 1) Diabetic Retinopathy Guidelines, December 2012, Scientific Department, The Royal College of Ophthalmologists, 17 Cornwall Terrace Regent's Park London.
- 2) Marco Brancato. Trattamento dell'edema maculare diabetico: nuovi approcci farmacologici. tesi di laurea, anno accademico 2011/12; Relatore prof. S. Cillino; Università di Palermo.
- 3) British Heart Foundation. Estimated prevalence of diabetes by country, 2003 and 2005, Europe. 2.
- 4) UK Prospective Diabetes Study Group (U.K.P.D.S.G.): Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Brit. Med. J.* 1998, 317, 703.
- 5) Fong D.S. et al.: Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 2003, 26, Suppl 1, S99-S102
- 6) G. Panozzo, B. Parolin. Edema maculare diabetico: dalla patogenesi al trattamento. FOVEA, Federazione Oculisti Veronesi Associati.
- 7) Francesco Bandello, Umberto De Benedetto, Karl Anders Knutsson, Maurizio Battaglia Parodi, Maria Lucia Cascavilla, Pierluigi Iacono. Evidence for Anti-vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Diabetic Macular Oedema. *Diabetic Macular Oedema. European Endocrinology*, 2012; 8(1):36-41.
- 8) Christer Betsholtz. Prize for ground-breaking knowledge on how blood vessels are formed. Press Release 2010-10-26. Karolinska Institutet, Svezia.
- 9) Wahl V, Vogler S, Grosche A, Pannicke T, Ueffing M, Wiedemann P, Reichenbach A, Hauck SM, Bringmann A. Osteopontin inhibits osmotic swelling of retinal glial (Müller) cells by inducing release of VEGF. *Neuroscience*. 2013 Aug 29;246:59-72. doi: 10.1016/j.neuroscience. 2013.04.045. Epub 2013 Apr 30.
- 10) Andreas Reichenbach, Andreas Bringmann. New Functions of Müller cells. *Glia* [Epub ahead of print doi:10.1002/glia.22477], 2013.
- 11) Kinyoun J, Barton F, Fisher M, Hubbard L, Aiello L, Ferris F 3rd. Detection of diabetic macular edema. Ophthalmoscopy versus photography—Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 5. The ETDRS Research Group. *Ophthalmology*. 1989 Jun;96(6):746-50; discussion 750-1.
- 12) T. Murakami, K. Nishijima, T. Akagi, et al. Segmentational analysis of retinal thickness after vitrectomy in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 53, no. 10, pp. 6668-74, 2012.
- 13) Sakamoto A., Nishijima K., Kita M., Oh H., Tsuyikawa A., Yoshimura N. Association between foveal photoreceptor status and visual acuity after resolution of diabetic macular edema by pars plana vitrectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009; 247:1325-1330.
- 14) Oishi A, Hata M, Shimozono M, Mandai M, Nishida A, Kurimoto Y. The significance of external limiting membrane status for visual acuity in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2010 Jul; 150(1):27-32.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2010.02.012.
- 15) Anjali S. Maheshwary, Stephen F. Oster, Ritchie M.S. Yuson, Lingyun Chen, Francesca Mojana, William R. Freeman. The Association Between Percent Disruption of the Photoreceptor Inner Segment–Outer Segment Junction and Visual Acuity in Diabetic Macular Edema. *Am.J.Ophthalmol.* Volume 150, Issue 1, Pages 63-67.e1, July 2010.
- 16) A.M. Schimel, Y.L. Fisher, H.W.Flynn. Optical coherence tomography in the diagnosis and management of diabetic macular edema: Time-Domain versus Spectral-Domain. *Ophthalmic Surgery, Laser & Imaging*. Vol.42, No.4 (Suppl), 2011.
- 17) Virgili G., Menghini F, Murro V., Peluso E., Rosa F, Casazza G. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jul 6; (7):CD008081. Doi:10.1002/14651858.pub2.
- 18) U. Wolf-Schnurrbusch, L. Ceklic, C.K. Brinkmann, M. Iliev, M. Fre, S. Rothenbuehler, V. Enzmann, S. Wolf. Macular Thickness measurements in healthy eyes using six different optical coherence tomography instruments. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 50(7), 3432-3437 (2009).
- 19) B.Y. Kim. S.D. Smith, P.K. Kaiser. Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am.J.Ophthalmol.* 142(3), 405-412 (2006).
- 20) Afef Maalej, Wathek Cheima, Khallouli Asma, Rannen Riadh and Gabsi Salem. Optical Coherence Tomography for Diabetic Macular Edema: Early Diagnosis, Classification and Quantitative Assessment. *J Clinic Experiment Ophthalmol* 2012, S:2.
- 21) G.E. Lang. Optical coherence tomography findings in diabetic retinopathy. *Diabetic Retinopathy*, vol. 39, ed. by G.E. Lang. *Dev Ophthalmol* (Karger, Basel.2007), pp.31-47.
- 22) R. Bernardes, T. Santos, P. Serranho, C. Lobo, J. Cunha-Vaz. Noninvasive evaluation of retinal leakage using optical coherence tomography. *Ophthalmologica* 226 (2), 29-36 (2011).
- 23) Wessel MM, Aaker GD, Parlitsis G, Cho M, D'Amico DJ, Kiss S. Ultra-wide-field angiography improves the detection and classification of diabetic retinopathy. *Retina*. 2012;32(4):785-791.
- 24) Wessel MM, Nair N, Aaker GD, Ehrlich JR, D'Amico DJ, Kiss S. Peripheral retinal ischaemia, as evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography, is associated with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(5):694-698.
- 25) Staurengi G, Viola F, Mainster MA, Graham RD, Harrington PG. Scanning laser ophthalmoscopy and angiography with a wide-field contact lens system. *Arch Ophthalmol*. 2005 Feb; 123(2):244-52.
- 26) Staurengi G, Invernizzi A, de Polo L, Pellegrini M. Diagnosis and detection. *Eur J Ophthalmol*. 2011;21 Suppl 6:S27-36. doi:10.5301/EJO.2010.6052.

Segni e sintomi dell'occhio secco: capire per curare

di Piera Versura, Emilio C. Campos

UO Oftalmologia Universitaria, Laboratorio Analisi Superficie Oculare

DIMES Università di Bologna, Azienda Ospedaliero-Universitaria S.Orsola-Malpighi-Bologna

La parte anteriore dell'occhio a contatto con l'esterno è la superficie oculare, oggi considerata un'unità funzionale, le cui singole componenti (Fig.1)(film lacrimale, cornea, limbus, congiuntiva, ghiandole lacrimali principali ed accessorie, ghiandole di Meibomio, palpebre) agiscono insieme sotto uno stretto controllo neurologico che consente una risposta integrata a fattori esterni o endogeni (1).

Questa unità funzionale è il primo mattone per una buona visione in quanto preserva l'integrità del film lacrimale, la trasparenza della cornea, la qualità dell'immagine proiettata sulla retina in modo integrato ed è sensibile alle influenze ambientali, endocrine e corticali. Le affezioni che colpiscono la superficie oculare sono tra le più diffuse, se non le più diffuse, in ambito oftalmologico e di comunissima osservazione a livello ambulatoriale.

Tra queste, la secchezza oculare (o occhio secco, dry eye, DE) ha una prevalenza che varia tra il 20 e il 40% nella popolazione con individui oltre i 50 anni (2) e importante impatto sulla qualità della vita, soprattutto in riferimento alle attuali abitudini, anche lavorative (3). Una patologia sottovalutata o misconosciuta sino a pochi decenni fa, DE gode da qualche tempo di maggiore attenzione sia scientifica sia in ambito di salute pubblica, conseguentemente all'invecchiamento della popolazione.

Proiezioni di stime prevedono un aumento nei prossimi anni del 100% nei pazienti di età compresa tra 65 e gli 84 anni e del 300% nei pazienti over 85 anni (<http://www.census.gov/ipc/www/usinterimproj>) negli USA ma si ipotizza una simile tendenza in molte altre parti del mondo.

Secondo la più recente Consensus Conference sull'argomento (Dry Eye Workshop, DEWS, 4) l'occhio secco è "una malattia multifattoriale delle lacrime e della superficie oculare che porta a sintomi di discomfort, disturbi visivi, instabilità del film lacrimale, con potenziale danno alla superficie oculare. E' accompagnata da un

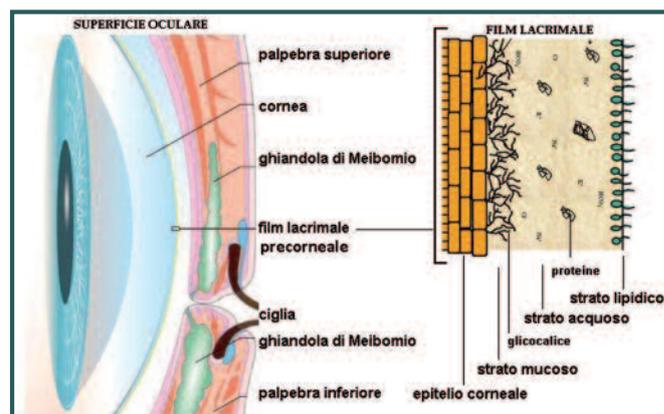


Fig.1 - Componenti della superficie oculare

aumento dell'osmolarità del film lacrimale e dall'inflammazione della superficie oculare". La classificazione eziopatogenica si distingue in due principali rami di occhio secco (da ridotta produzione lacrimale e da aumentata evaporazione lacrimale (Fig. 2), anche se alla luce di recenti considerazioni la dicotomia non è così netta ma le due forme si possono alternare durante la progressione della malattia fino a intersecarsi (5).

Il core centrale della malattia è rappresentato in Fig. 3 e si tratta di un circolo vizioso, che una volta innescato si auto sostiene.

La sintomatologia soggettiva della secchezza oculare viene espressa comunemente come sensazione di sabbia o corpo estraneo, bruciore, fotofobia, difficoltà ad aprire le palpebre al mattino e viene suggerito di quantificare le valutazioni mediante compilazione da parte del paziente di questionari validati (4).

L'obiettività clinica alla lampada a fessura si evidenzia con iperemia congiuntivale nei 2/3 inferiori, menisco lacrimale ridotto, presenza di debris lacrimali, ridotto tempo di rottura del film lacrimale, colorazione vitale positiva congiuntivale, alterazioni epiteliali corneali puntate.

Pur essendo una condizione patologica di frequente osservazione, la diagnosi di secchezza oculare è ancora ar-

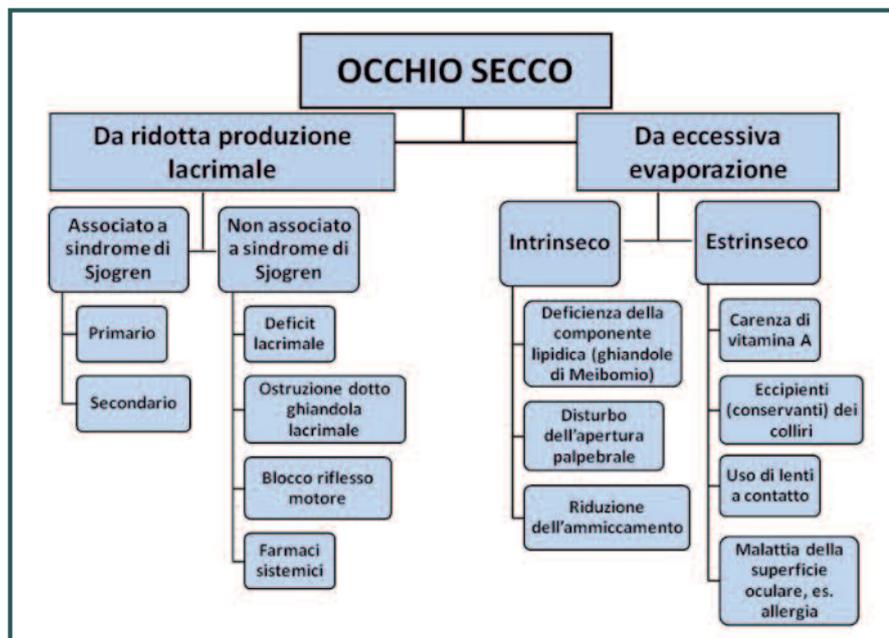


Fig. 2 - Classificazione eziopatogenetica dell'occhio secco (modificata da DEWS, 4).

gomento controverso soprattutto per quanto riguarda i primi stadi della malattia. Nessun test diagnostico infatti da solo distingue in maniera affidabile gli individui sani da quelli affetti da occhio secco. Inoltre, malgrado vengano utilizzati una varietà di test diagnostici, non esiste un parere unanime che stabilisca quali test debbano essere utilizzati per definire la malattia, così che a livello clinico la diagnosi è spesso sintomatica. Uno dei principali ostacoli sembra essere la mancanza di correlazione tra i sintomi irritativi oculari dei pazienti e i risultati di test clinici selezionati per l'occhio secco.

Questa discrepanza può essere principalmente spiegata dalla non ripetibilità di molti test clinici di uso comune, in aggiunta al fatto che le misure ripetute dello stesso test sugli stessi soggetti in momenti diversi non sono spesso correlati.

Un'altra ragione plausibile per la mancanza di correlazione tra i risultati dei test clinici e i sintomi irritativi può essere riscontrata nella variabilità naturale del processo della malattia, nella natura "sogettiva" dei sintomi, nella variabilità della soglia del dolore.

Di fatto, un test diagnostico di riferimento, il cosiddetto gold standard, è tuttora oggetto di ricerca. E' del tutto evidente che una malattia a componente multifattoriale con andamento cronico, come la secchezza oculare, non possa essere inquadrata solo con un test dicotomico (sì / no) poiché la diagnosi dipende dalla fase della malattia (iniziale o cronica) e dalla gravità (lieve, medio-moderata, severa).

Pertanto, si suggerisce di valutare il paziente secondo un'ottica integrata atta a disegnare un percorso che

orienti il sospetto diagnostico del medico oculista. La trattazione esaustiva dell'argomento esula dallo scopo di questa breve nota e per questo argomento rimandiamo a quanto è riportato in letteratura (4).

Ci limiteremo qui a indicare le valutazioni cliniche e laboratoristiche che sono state inserite nel percorso diagnostico adottato nella nostra struttura. Le analisi sono finalizzate a posizionare uno o più deficit nei vari punti del circolo vizioso e sono state scelte nell'ottica dell' Evidence Based Laboratory Medicine e di un bilancio critico che ha anche tenuto conto della sostenibilità dei costi per paziente (Schema 1, Fig. 3).

Abbiamo condotto qualche tempo fa una raccolta di opinioni presso i Professionisti che prescrivono l'esecuzione

dei tests presso la nostra struttura, circa le principali motivazioni che li induce a contattarci ed è emerso che l'approfondimento viene richiesto quando:

- il quadro clinico o, più frequentemente, la sintomatologia soggettiva non sono risolti dopo alcuni tentativi di prescrizione terapeutica
- vi è marcata sproporzione tra obiettività clinica e sintomatologia soggettiva, cioè la sola osservazione clinica non mostra quadri significativi di alterazione della superficie oculare
- è necessario e/o opportuno monitorare la terapia
- è necessario e/o opportuno valutare la superficie oculare in corso di malattie sistemiche

Al nostro Laboratorio perviene a tutt'oggi un'alta percentuale di pazienti extra provincia ed extra regione in quanto, finora e a nostra conoscenza, è l'unico servizio di analisi dedicato a questo settore a livello nazionale, completamente in convenzione con il SSN, riconosciuto con il codice 09.19 del Nomenclatore Tariffario per Prestazioni Ambulatoriali della Regione Emilia Romagna.

I sostituti lacrimali

I cardini della terapia della secchezza oculare sono i sostituti lacrimali, utilizzati come presidio di primo livello nelle fasi iniziali della malattia e sempre associati a principi attivi specifici nella fasi più gravi (4). I sostituti lacrimali mirano infatti ad ottenere una buona lubrificazione dell'interfaccia fra le palpebre e il bulbo oculare, a creare un film protettivo davanti agli epitelii e a diluire il contenuto del film lacrimale. In particolare, modifi-

TABELLA 1

NATURALI	SEMISINTETICI	SINTETICI
Acido ialuronico (HA)	Idrossipropil Guar (HP Guar)	Alcol Polivinilico (PVA)
Destrano	Idrossipropil Metilcellulosa (HPMC)	Polivinilpirrolidone (PVP)
TSP	CarbossiMetilcellulosa (CMC)	Acido Poliaccrilico (Carbomer/Carbopol)

SCHEMA 1

esami	funzionalità valutate	misure	valori patologici
1 Albumina sierica lacrimale	Essudazione passiva, rottura della barriera emato-oculare, indice di flogosi	% su totale	> 10%
2 B.U.T	tempo rottura film lacrimale, indice di stabilità lacrimale	Tempo in secondi	≤ 10 secondi
3 Citologia congiuntivale per apposizione	Metaplasia epitelio congiuntivale	graduazione 0-5	punteggio ≥ 1
4 Citologia congiuntivale	Tipo e grado di infiammazione per striscio	punteggio 0-20	punteggio > 6
5 Clearance lacrimale	Turnover lacrimale	Analisi diluizione densitometrica	≤ 1 : 8
6 Colorazione vitale con verde lissamina	Valutazione cellule epitelio congiuntivale morte o degenerate	Graduazione di colorazione 0-3 in 6 aree	≥ 9 / 18
7 Colorazione con fluoresceina / osservazione filtro blu + filtro Wratten n.12	Indice di integrità spazi intercellulari epiteliali	Graduazione 0-5 Oxford score	≥ 1
8 Estesimetria	Sensibilità corneale e congiuntivale	Pressione applicata espressa in gr/mm ³	risposta positiva a pressione > 0,50 gr/mm ³
9 Jones test (Schirmer II)	Misura indiretta della secrezione basale	Lunghezza in mm di cartina impregnata di lacrime dopo 1' di applicazione	> 3 mm / 1'
10 Lactoferrina lacrimale	Indice di funzionalità della ghiandola lacrimale	Mg/ml	< 1,8 mg/ml
11 Lipocalina lacrimale	Indice di deficit di stabilità del film lacrimale	% su totale	< 15 %
12 Lisozima lacrimale	Indice di funzionalità della ghiandola lacrimale	Mg/ml	< 1,2 mg/ml
13 Meibometria diretta	Valutazione quantità lipidi della secrezione Meibomiana	Unità Ottiche	> 320 UO forme secretive < 180 UO forme occlusive
14 Microscopia Confocale	Valutazione in vivo cornea, congiuntiva, bordi palpebre	Analisi morfologica e morfometrica	
15 Osmolarità lacrimale	Parametro globale tra produzione ed evaporazione delle lacrime	MOsm/L	>305 dry eye >312 modico > 324 severo
16 Proteine lacrimali totali	Indice di funzionali globale del sistema secretorio	mg/ml	< 9 mg/ml
17 Schirmer I test	Misura indiretta della secrezione lacrimale basale + riflessa	Lunghezza in mm di cartina impregnata di lacrime dopo 5' di applicazione	≤ 5 mm / 5'
18 Test di felcizzazione	Indice di stabilità lacrimale	Classificazione nei gradi I / IV	≥ grado II/III



Fig. 3 - Circolo vizioso del Dry Eye, i numeri in rosso si riferiscono ai tests specifici elencati in schema 1 (vedi)

cano la concentrazione degli elettroliti contenuti nel film, responsabili dello spostamento in senso iper-osmolare del film lacrimale tipico di tutte le forme di occhio secco ed una delle principali cause di danno.

Poniamo un aspetto semantico: il termine «lacrime artificiali» comunemente utilizzato è definizione inappropriata perché la composizione dei prodotti definiti tali non è né non potrà essere mai identica a quella di un fluido biologico complesso come sono le lacrime umane. Il termine “sostituto lacrimale” meglio si adatta alla realtà dei fatti in quanto almeno una tra le componenti presenti nella formulazione del prodotto mimerà una funzione della lacrima naturale.

A dire il vero, originariamente progettati per uno scopo essenzialmente palliativo, puntato cioè a ridurre i sintomi e parzialmente i segni, hanno subito nel tempo una evoluzione che li sta avvicinando ad una composizione più simile alle lacrime naturali, associando una specifica attività curativa. In realtà, la dimostrazione dell'efficacia dei sostituti lacrimali nella cura della secchezza oculare, attraverso studi randomizzati e controllati, è ancora limitata.

Analizzando su NIH-PubMed la ricerca per “Dry eye therapy” compaiono oltre 5500 articoli, mentre per

“Tear substitutes” solo 153, dei quali la maggioranza si riferisce a studi pubblicati sugli effetti di sostituti a base di Acido Ialuronico (98 articoli), di HP-Guar (19 articoli), di complessi osmoprotettivi (11 articoli).

Il mercato dei sostituti lacrimali è un mercato molto frastagliato, in Italia sono commercializzati ad oggi oltre 300 prodotti con una frammentazione difficile da monitorare, in quanto solo una metà circa viene correttamente prescritto da un Medico Oculista, mentre la restante parte è in autoprescrizione... e tutti i mesi vengono registrati nuovi prodotti. Il mercato totale a volume in Italia conta circa 7 milioni di unità vendute nell'anno 2012, in un rapporto 3:1 tra prodotti registrati con marchio CE e prodotti senza marchio CE (fonte dati IMS dicembre 2012).

Da un punto di vista regolatorio, i sostituti lacrimali si posizionano a metà strada tra medicinali e cosmetici; le procedure di registrazione prevedono l'acquisizione del marchio CE attraverso un organismo notificatore e non sono così regolamentate come le specialità medicinali, ma nemmeno fuori da rigide normative, come nel caso dei prodotti di cosmesi.

I costi dei sostituti lacrimali variano a seconda che si tratti di monodose, che hanno un costo più elevato, o

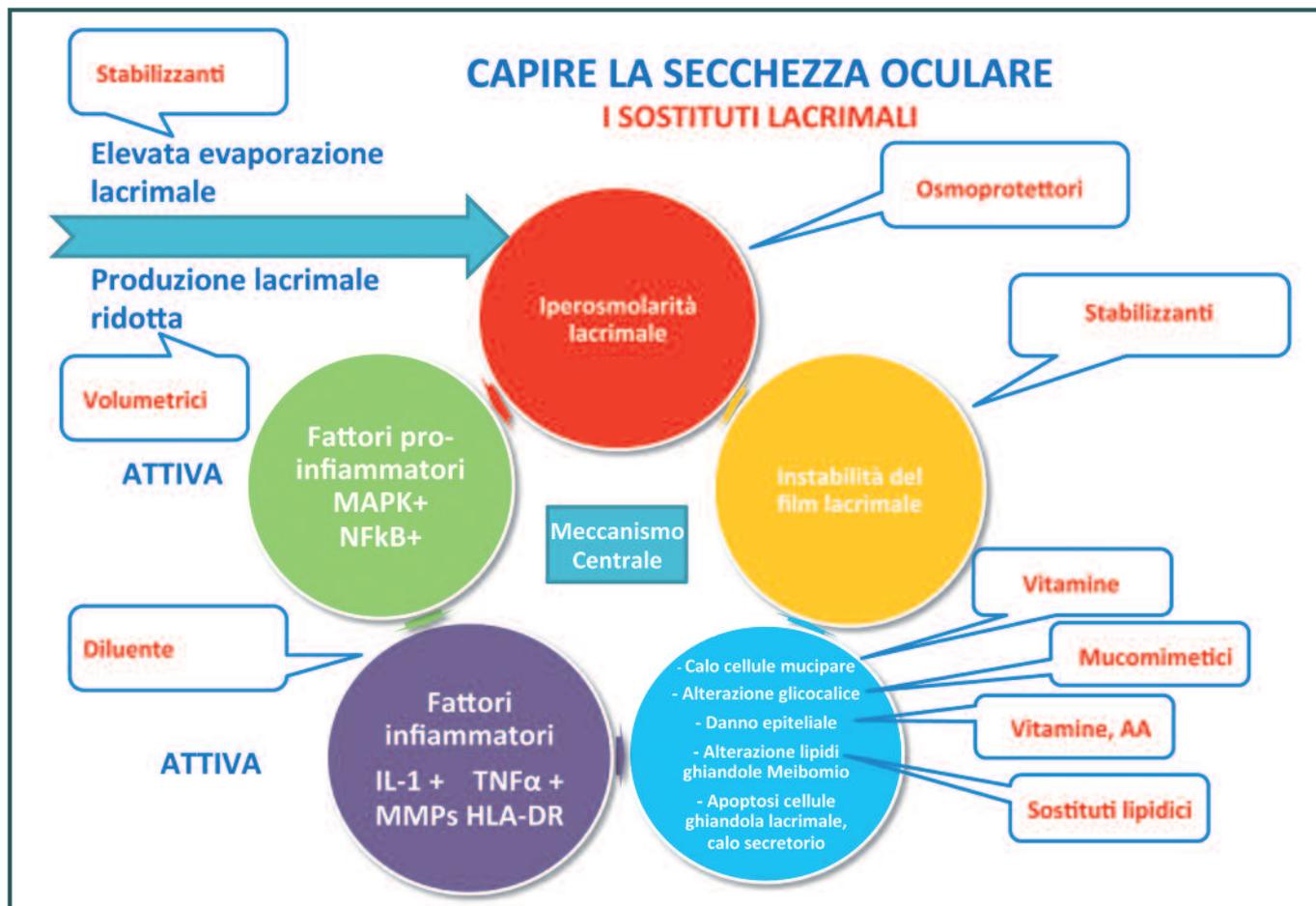


Fig. 4 - Sostituti lacrimali classificati per meccanismo d'azione, posizionati a livello di ogni step del circolo vizioso della secchezza oculare

di flaconi, di sostituti più completi o soluzioni più semplici di polimeri vari.

Si deve anche considerare come il prezzo al pubblico derivi anche dalle proprietà del prodotto: le formulazioni più recenti ed innovative che offrono un approccio "multitasking" alla risoluzione del problema possono avere un costo superiore rispetto a prodotti più datati e con una tecnologia più semplice. Quando si valuta il costo di un sostituto lacrimale è importante tener conto del numero di gocce giornaliere, in quanto se un prodotto può sembrare più economico di altri, in realtà se istillato spesso termina più velocemente richiedendo, prima di altri, l'acquisto di un secondo flaconcino.

Questo oceano di prodotti è in gran parte percepito come indistinto ed indistinguibile non solo dai pazienti, ma dagli stessi professionisti. I veri "clienti" delle Aziende per il momento restano il medico o il farmacista i quali orientano la scelta attraverso l'atto della prescrizione il primo o il consiglio over the counter il secondo. Per muoversi all'interno di una così ampia offerta, bisogna innanzitutto liberarsi dal preconcetto che i sostituti lacrimali siano tutti uguali. Le differenze tra i vari prodotti sono anzi molteplici per quanto attiene alla

azione (diluente, stabilizzante, volumetrica, correttiva, nutritiva - Fig.4), al polimero (naturale, semi-sintetico, sintetico, bio-polimeri - Tab. 1), alla formulazione farmaceutica (soluzioni, microemulsioni, gel, spray), di conservazione, di confezionamento, di caratteristiche chimico-fisiche, (osmolarità, viscosità, viscoelasticità non newtoniana, indice rifrazione).

In realtà la progettualità farmaceutica ha dato ampio spazio alle combinazioni di tutte queste caratteristiche che di fatto distinguono un prodotto da un altro. Dai sostituti lacrimali delle origini che contenevano un solo polimero stiamo assistendo ad interessanti innovazioni tecnologiche che combinano polimeri tra loro e associano composti ad azione specifica. L'esempio più recente è costituito dalla formulazione FUSION di Optive, evoluzione di quest'ultimo, che insieme alle componenti di osmoprotezione già presenti in Optive associa Acido ialuronico alla Carbossimetilcellulosa in una matrice che prolunga il comfort caratteristico dell'acido Ialuronico, protegge e ripristina la superficie oculare favorendo una riepitelizzazione attiva (6).

Tuttavia, il problema maggiormente avvertito dal medico è come scegliere in base alle caratteristiche cliniche

del singolo paziente. Tornando alla figura 3 che rappresenta il circolo vizioso della secchezza oculare, possiamo considerare come il compito di un sostituto lacrimale sia di rompere il circolo andando a ripristinare la funzione mancante.

Abbiamo pertanto tentato in fig. 4 di assegnare la corretta classe di sostituti lacrimali per ogni possibile deficit, in modo da guidare la strategia prescrittiva verso un piano di razionalità e consapevolezza. In altre parole, prima di curare è necessario capire dove si posiziona il o i deficit nel circolo vizioso della malattia.

Da ultimo, vorremmo qui sintetizzare alcune considerazioni che possono tornare utili nella pratica quotidiana.

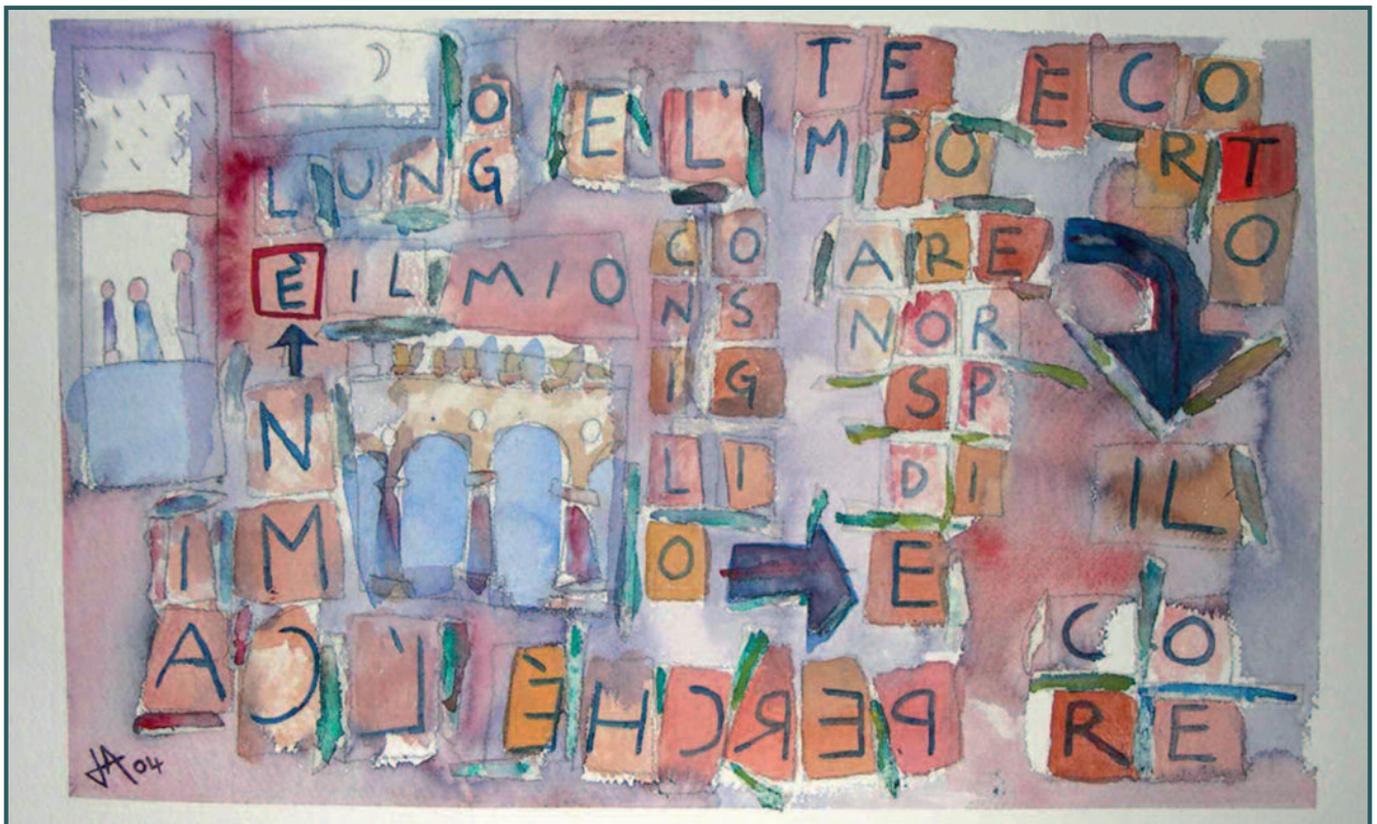
1. Identificare e modificare abitudini comportamentali, ambientali/ alimentari scatenanti la sintomatologia
2. Considerare che non esiste un singolo sostituto lacrimale che rappresenti la panacea per tutte le forme di secchezza oculare
3. Preferire i colliri leggermente ipotonici e non contenenti conservanti.
4. Comprendere che la terapia non può essere univoca ma deve essere modificata secondo l'evoluzione della malattia e seguendo indicazioni di trattamento per livello di gravità (4).
5. Evitare di introdurre il concetto della “somministra-

zione al bisogno” ma istruire il paziente a instillazioni regolari secondo la posologia indicata.

6. Non prospettare al paziente una rapida e completa risoluzione del suo problema: la secchezza oculare è una malattia con fasi di remissione e recrudescenza ed una parte della cura consiste nell' aiutare il paziente a riconoscerlo ed accettarlo. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Tseng SC, Tsubota K. Important concepts for treating ocular surface and tear disorders. *Am J Ophthalmol.* 1997; 124:825-35
2. Moss SE, Klein R, Klein BE. Incidence of dry eye in an older population. *Arch Ophthalmol,* 2004; 122: 369-373.
3. Miljanovic B, Reza Dana, Sullivan DA, Schaumberg DA. Impact of dry eye syndrome on vision related quality of life. *Am J Ophthalmol.* 2007; 143: 409-415.
4. No Author listed. 2007 Report of the Dry Eye Workshop (DEWS). *Ocul Surf* 2007; 5 (2) Special Issue.
5. Bron AJ, Yokoi N, Gafney E et al. Predicted phenotypes of dry eye: proposed consequences of its natural history. *Ocular Surf* 2009; 7: 78-92.
6. Data on file, Allergan, Inc.; Study 10078X-001.



"244" - 70 cm x 50 cm - Acquarello su carta Fabriano 600 gr - di Romeo Altafini

La presa in carico del glaucoma "en brousse"

di Paolo Angeletti

Brousse in francese, bush in inglese, mato in portoghese, il termine indica genericamente vaste aree geografiche del continente (in questo caso, africano), dove i problemi di salute pubblica, tra i quali la prevenzione e la cura della malattia glaucomatosa, sono di difficilissima soluzione.

Le grandi distanze, le pessime vie di comunicazione, la mancanza o scarsità di corrente elettrica e acqua, la carenza d'infrastrutture, la povertà della popolazione, il basso tasso di scolarità, la scarsità di personale sanitario, ecc., sono tutti fattori che fanno di grandi e popolate aree del continente una prima linea, una emergenza, per chi voglia occuparsi di prevenzione della cecità da glaucoma (o di prevenzione della cecità, tout court). Tutt'altra situazione rispetto a quella delle capitali dove sono concentrate gran parte delle strutture sanitarie dei paesi. Purtroppo è proprio lontano dalle capitali che vive la maggioranza della popolazione. L'obiettivo di questo articolo è di portare un contributo alla strategia della presa in carico del paziente glaucomatoso nell'Africa subsahariana, sulla base della mia esperienza personale.

La malattia glaucomatosa è la seconda causa di cecità del mondo ed è particolarmente presente nei paesi dell'Africa, soprattutto dell'Africa Occidentale e di conseguenza anche nei Caraibi, dove popolazioni dell'Africa Occidentale furono trasportate in schiavitù. Non ci sono molti studi sulla prevalenza del glaucoma ad angolo aperto (la forma più comune) in Africa ma chi è in "prima linea" può agevolmente toccare con mano, ogni giorno, l'ampiezza e la gravità del fenomeno. Undici anni di attività continuativa ospedaliera e di cura della salute oculare comunitaria in queste aree critiche mi hanno insegnato che la prevalenza del glaucoma tra gli walk-in patients, cioè i pazienti che si presentano spontaneamente in ospedale, è di un caso di glaucoma curabile, farmaco-

logicamente o chirurgicamente, ogni dieci casi di cataratta operabile. Ma gli walk-in patients sono la punta dell'iceberg. Per capire la reale prevalenza della malattia glaucomatosa in brousse è sufficiente osservare sul terreno, durante gli screening di massa per la chirurgia della cataratta, quanti casi di cecità bilaterale da glaucoma assoluto si presentano alla visita nella speranza di potere essere operati e di riacquistare la vista.

Fino ad ora, nell'ambito della campagna "VISION 2020: The Right To Sight", gli organismi internazionali si sono



Unità oculistica mobile mediante canoa - foto di Richard Hardi

concentrati, oltre che su altre malattie, sulla prima causa di cecità al mondo: la cataratta. La priorità cataratta sta dando il risultato sperato: la riduzione/scomparsa del backlog, cioè i casi in perenne attesa d'intervento e il significativo aumento del Cataract Surgical Rate (CSR), cioè il numero di casi di cataratta operata per milione di abitanti, grazie all'aumento quantitativo e qualitativo della chirurgia della cataratta implementata da questa campagna.

Ben poco invece è stato fatto per prevenire la cecità da glaucoma. In un passato non troppo lontano, le ONG



Trasporto con bicicletta su pista in Congo (RDC) - foto di Richard Hardi

specialistiche internazionali asserivano che lo screening della malattia glaucomatosa, nei paesi a basso-medio reddito, era compito superiore alle loro capacità d'intervento. Erano, pur tuttavia, conscie della gravità del problema. Nei primi anni novanta CBM (Christian Blind Mission) inviò un oculista in Palestina, dove la prevalenza del glaucoma era elevata (1), al fine di imparare la tecnica della trabeculectomia. Lo stesso oculista, successivamente, insegnò la tecnica chirurgica ai medici del Ghana. In Africa centrale, invece, non fu presa alcuna iniziativa sino alla fine della decade scorsa, quando la ONG internazionale Light for the World (LFTW), mandò un oculista in un ospedale del Congo Sud (RDC), per formare uno specialista locale nella presa in carico medico-chirurgica del paziente glaucomatoso (stiamo parlando di estensioni di territorio vaste 10 - 20 volte l'Italia).

Allo stato attuale, l'alta prevalenza del glaucoma non curato in brousse è dovuta, essenzialmente, alla mancanza di una strategia che miri alla prevenzione della cecità dovuta alla malattia e alla messa in atto della relativa terapia medico-chirurgica su vasta scala. Per tanto, il fenomeno del backlog dei casi bisognosi di terapia ha assunto dimensioni inquietanti. È un fatto che, rifacendomi a quanto già detto, il rapporto cataratta: glaucoma, in certe aree, può giungere a 10: 3 o 10: 4, cioè, tre o quattro casi di glaucoma trattabile per ogni dieci casi di cataratta operabile.

Ecco alcune delle cause responsabili di questa situazione:

1. La cultura locale ignora la malattia cronica e quindi il paziente non sente il bisogno di curarsi. Anche quando il medico riesce a spiegare al paziente la necessità di usare il collirio (magari, donandogliene un campione), raramente il paziente accetta di continuare il trattamento per lunghi periodi, a sue spese.

Il costo di un flacone di Timololo Malleato si aggira sui 5 Euro, mentre un flacone di Xalatan o Travatan ha un costo pari al guadagno mensile di un contadino. Ciò fa sì che non rimanga altra opzione che quella chirurgica.

2. Gli oculisti locali, pur ricevendo una opportuna formazione durante il corso di specialità (il portfolio del Corso di Diploma in Oftalmologia, del West African College of Surgeons, richiede per sostenere l'esame di specialità, oltre ad altri interventi, il numero di 20 interventi di trabeculectomia eseguiti come primo operatore). Purtroppo, successivamente, molti specialisti non operano il glaucoma, mentre invece operano la cataratta e altre patologie.
3. La clinica del glaucoma è impoverita, localmente, dalla generale mancanza di perimetri moderni. La tonometria ad appianazione non è praticata rutinariamente nei pazienti di più di quarant'anni e i tonometri a soffio sono raramente disponibili. Anche lo Schiøtz è poco usato. L'unico esame effettuato con una certa attenzione e competenza è l'esame della papilla ottica e il rating della sua escavazione.
4. Se il paziente attribuisce scarsa importanza alla terapia, il medico, a sua volta, non insiste più di tanto sulla opzione chirurgica: l'intervento infatti non offre clamorosi risultati sul piano dell'acuità visiva. A differenza della cataratta il paziente, dopo l'intervento, non vedrà meglio. L'oculista stesso, praticando molto poco la chirurgia del glaucoma e non sentendosi sufficientemente sicuro, non insisterà più di tanto su questo argomento e preferirà prescrivere un collirio, pur sapendo cosa succederà: il paziente finirà di perdere il primo occhio e si ripresenterà al controllo quando il secondo occhio sarà gravemente compromesso. A quel punto il medico dirà che, purtroppo, è troppo tardi per l'intervento e prescriverà un altro flacone di collirio.

Queste deprimenti considerazioni non sono solo il frutto di una infelice esperienza personale; purtroppo è ciò che accade oggi in brousse, quasi dappertutto. Ho letto per anni rapporti statistici di una trentina di unità ocularistiche dell'Africa Occidentale dove la chirurgia del glaucoma non era neanche menzionata.

La strategia della presa in carico del glaucoma en brousse

C'è da chiedersi se la strategia del "Cataract Case Finding" descritta in un precedente articolo (2), non possa essere adattata alle esigenze del "Glaucoma Case Finding" (GCF). Probabilmente sì, magari dando una formazione ad hoc ai volontari dello screening di massa e

un tonometro al tecnico di oftalmologia incaricato di controllare i casi sospetti. Un progetto di questo genere potrebbe, ragionevolmente, avere l'obiettivo di portare il rapporto cataratta operabile: glaucoma trattabile, medica o chirurgicamente, in ospedale, da un routinario 10: 1 ad un 10: 3 (triplicare cioè il numero di glaucomi individuati), nelle aree dove il backlog è elevato. Cioè, in quasi tutte.

Ma anche se una nuova strategia di GCF dovesse provarsi efficace, poco servirebbe riferire pazienti glaucomatosi ad un reparto oculistico di un ospedale provinciale o regionale, se l'oculista che lo dirige non possiede le opportune conoscenze teorico-pratiche, gli strumenti necessari e soprattutto, la convinzione e la volontà di affrontare seriamente il problema.

Resta il fatto che, allo stato attuale delle cose, l'iniziativa più realizzabile a breve termine è l'implementazione di un programma di formazione permanente nella presa in carico del glaucoma all'indirizzo degli oculisti di unità oculistiche en brousse. Il successo di un tale programma, nella mia esperienza personale (LFTW in RDC, 2009-2010), porta il rapporto cataratta: glaucoma degli walk-in patients, al minimo richiesto di un caso di glaucoma trattabile (operabile) ogni 10 casi di cataratta operabili. Cioè, per ogni 1.000 interventi di cataratta, 100 interventi di glaucoma.

Per ottenere questo risultato, sono necessarie due missioni di formazione della durata di tre settimane ciascuna. La seconda missione avviene a tre mesi dalla prima. Le missioni sono sufficienti a fornire la necessaria formazione clinica e chirurgica al personale medico e paramedico locale. La ONG o l'ente statale che finanzia il progetto deve anche fornire al reparto gli strumenti necessari. Non ci si aspettano running costs, ovvero ulteriori costi di mantenimento del progetto, perché l'aumento dell'attività ospedaliera connesso alla cura del glaucoma contribuirà a rendere il reparto maggiormente autosostenibile.

La chirurgia

Come s'è visto, la chirurgia è la prima opzione. Difficilmente il follow up sarà possibile perché il paziente, generalmente, viene da lontano e si dovrà fare tutto il possibile perché sia operato subito dato che, quasi certamente, non ritornerà. Non si dovrà operare finché non sarà chiarissimo al paziente e all'accompagnatore quale è il fine dell'operazione: non si tratta di vedere meglio, ma di impedire che anche il secondo occhio diventi cieco, come sta succedendo (o è già successo) con il primo occhio. Tale condizione è frequente ed è questa che spinge il paziente alla visita. Soprattutto deve essere chiaro che



Trasporto di malato su zattera - foto di Richard Hardi

il suo caso è diverso da quello del suo vicino di letto che sarà operato di cataratta. Se il medico si esprime in modo autorevole e convincente il paziente accetterà l'intervento; altrimenti, lo rifiuterà.

Un secondo punto da chiarire è la durata dell'ospedalizzazione che sarà di tre giorni, a differenza di un giorno per l'intervento di cataratta. Nell'eventualità che l'occhio più compromesso conservi un residuo campo visivo che giustifichi l'intervento, si può proporre un secondo intervento, a tre giorni dal primo, all'occhio meno compromesso. In questo caso l'ospedalizzazione del paziente si protrarrà per un totale di sei giorni. Il motivo di questa scelta terapeutica è il fatto che se operato da un solo occhio, il paziente non si ripresenterà per il secondo intervento.

Se, invece, il paziente accetta la proposta di operare entrambi gli occhi a distanza di tre giorni uno dall'altro, è molto probabile che menzioni il problema dei costi: lui non aveva programmato di stare in viaggio così a lungo e il suo denaro non basterà alla permanenza. Quest'ultima evenienza può essere superata, in parte, offrendo i due interventi al prezzo di uno (se la Istituzione prevede questo tipo di accordo), oppure, si deve optare per intervenire sull'occhio con la prognosi migliore.

L'intervento di elezione è la trabeculectomia. Se eseguita correttamente, essa garantirà un duraturo controllo della PIO. La tecnica chirurgica utilizzata deve essere tale da evitare che si verifichino, tra le altre, le due complicazioni seguenti:

- La cicatrizzazione eccessiva, che comporterà, più tardi, il blocco della filtrazione
- La eccessiva filtrazione, con relativa Camera Anteriore molto bassa, già presente in prima giornata.

La prima complicanza si evita effettuando una accurata tenonectomia. A tal fine è opportuno praticare un lem-



Pioggia nella foresta equatoriale - foto di Richard Hardi

bo congiuntivale a base limbare. Ciò permette di asportare con più facilità lo strato della Tenone aderente alla congiuntiva. Ad intervento ultimato si deve nitidamente vedere, per trasparenza, attraverso la congiuntiva, il flap sclerale e le/la sutura (è frequente che il flap sclerale sia di forma triangolare ed abbia una sola sutura).

Per ciò che concerne l'eccesso di filtrazione, esso sarà evitato grazie ad una buona sutura del flap sclerale. In questo caso l'intervento termina con una CA perfettamente conformata.

Nella mia esperienza, in questi casi, al primo controllo si verifica che la PIO è superiore ai valori ottimali. Perché si ripristini il passaggio dell'acqueo allo spazio sottocongiuntivale e la PIO scenda ai valori desiderati, si deve esercitare una pressione controllata sul bulbo oculare dal basso verso l'alto, appoggiando il dito a livello del fornice inferiore. La pressione sarà aumentata gradualmente fino a che l'acqueo comparirà. Questa operazione, che si deve fare in prima giornata è sufficiente a garantire la filtrazione dell'acqueo per il futuro.

Come difficoltà aggiuntiva, va ricordato che non è facile, in Africa, trovare le indispensabili suture in Vycril 10-0.

Conclusioni

La campagna internazionale "VISION 2020: The Right To Sight" ha contribuito sensibilmente alla prevenzione della cecità da cataratta, tracoma ed oncocercoosi, tre delle quattro principali malattie potenzialmente cecitanti dei paesi a basso-medio reddito. Si può ragionevolmente supporre che, per quanto riguarda queste maggiori cause di cecità, l'obiettivo della campagna possa essere raggiunto entro l'anno 2020, deadline della campagna. Purtroppo ciò non è, fino ad ora, avvenuto nella prevenzione della cecità da glaucoma in Africa, continente che, fra tutti, ha la più alta prevalenza di questa malattia. Se si osserva ciò che le istituzioni e le ONG specialistiche internazionali hanno ottenuto nei primi 17 anni della campagna, nella lotta alla cecità da glaucoma, è difficile immaginare che nei sette anni che rimangono, la campagna raggiunga l'obiettivo prefissato anche per la cecità prevenibile da glaucoma. Se ciò non avverrà il successo della campagna sarà parziale e la cecità da glaucoma diventerà la prima causa di cecità prevenibile del mondo.

Questo articolo, suggerisce alcune strategie che potrebbero, a breve-medio termine, far fare un significativo passo avanti nella giusta direzione. Molto probabilmente, altri operatori sanitari locali, se opportunamente intervistati, proporrebbero, a loro volta, altre soluzioni. Data la vastità del Continente, non è improbabile che le soluzioni possano essere diverse a seconda delle realtà locali. Se è vero che, in generale, un oftalmologo non è un buon manager di progetti di oftalmologia in paesi a basso-medio reddito, è altrettanto vero che un buon manager di progetti di oftalmologia non è, in generale, un buon oftalmologo.

Con questa battuta voglio sottolineare l'importanza e la necessità del contatto permanente tra vertici e base dei progetti di prevenzione della cecità, perché solo ascoltando e dando voce alla esigenze della base, cioè dei medici impegnati in "prima linea", i vertici saranno in grado di prendere le giuste decisioni.

BIBLIOGRAFIA

1. P. Angeletti, P. Riva. Ophthalmic services in Gaza strip: a brief situation analysis in the frame of blindness prevention. La Medicina Tropicale nella Cooperazione allo Sviluppo, Vol. 9, 2-3:115-118
2. P. Angeletti, M. Angeletti. Cataract Case Finding. Oftalmologia Domani, Anno II, 2:31-33

Test di *Amsler* *Red e Multicolor*

di *Amedeo Lucente*

Introduzione

Il test di Amsler è costituito da un cartoncino di 10 x 10 cm con sfondo nero e righe bianche contenente 400 quadratini, spesso distribuito come gadget con sfondo bianco e linee nere per economia di stampa, meno sensibile, come dimostrato da Augustin et al [1].

Com'è noto deve essere eseguito con l'ideale correzione per vicino, un occhio per volta, chiedendo al paziente se righe e quadratini sono uguali, regolari, deformati o con zone buie. Si possono riscontrare, infatti, deficit sotto forma di scotomi e/o di metamorfopsie. Spiegare bene il test aumenta le risposte positive (sensibilità). Molti pazienti potrebbero spesso non capire come rispondere, riferire con difficoltà una visione deformata per problemi psicologici, di espressione verbale o perché piccole ondulazioni delle linee possono essere ritenute una "normale visione".

Se la distanza d'esecuzione del test è sbagliata, la correzione ottica non adeguata, l'illuminazione troppo debole o intensa, il piano del cartoncino non perpendicolare all'asse visivo, il test può diminuire grandemente di sensibilità e specificità. Da molto tempo uso il test con una variante poco conosciuta, presente in molte tavole ottotipiche a monitor che stanno sostituendo i vecchi tabelloni retroilluminati. La variante è sempre a sfondo nero ma con linee rosse (Amsler Rosso).

Storia, varianti del test, clinica

Si deve allo svizzero Marc Amsler (1891-1968), professore di oftalmologia nella Zurich Eye Clinic dell'Università di Zurigo, dove successe ad Alfred Vogt, l'uso di questo test di funzionalità maculare. Amsler sviluppò e perfezionò un'intuizione e un lavoro iniziato anni prima da Landolt (Landolt Edmund, 1846-1926)[2,3]. E' in uso nella pratica clinica oftalmologica dal 1945/47 pubblicato per la prima volta da Hamblin Instruments. Ne esistono molte varianti. Il test tradizionale è costituito da uno sfondo nero con righe bianche, Amsler Standard; sono reperibili griglie con sfondo nero/righe rosse, Amsler Rosso e sfondo blu/righe gialle, Amsler Blu-Giallo (Fig. 1, 2, 3). Maggiore è il contrasto cro-

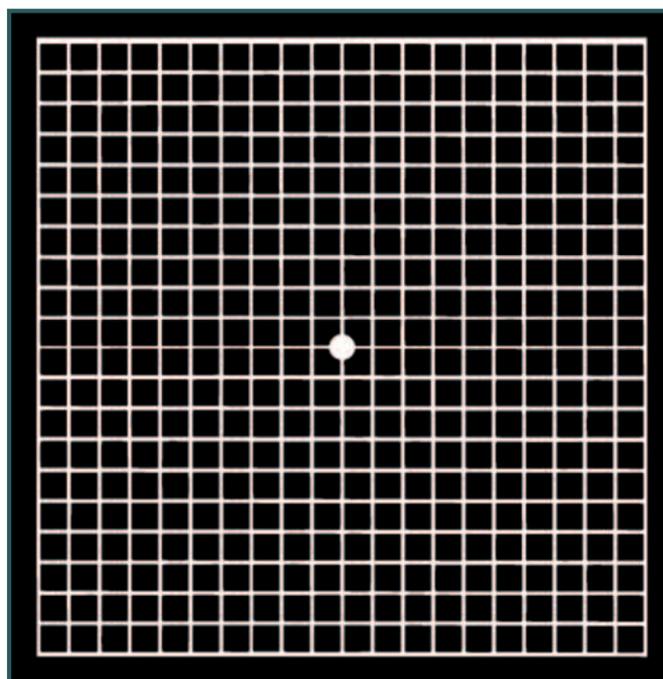


Fig. 1 - Amsler Standard

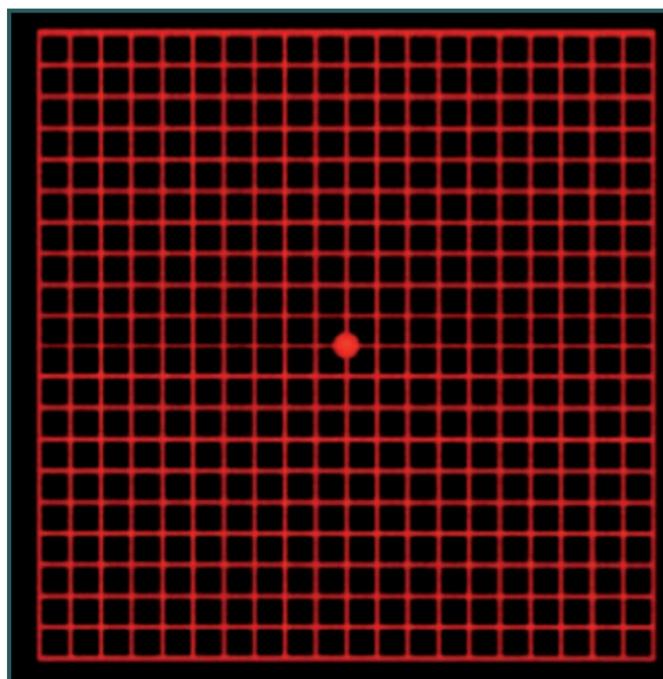


Fig. 2 - Amsler Rosso

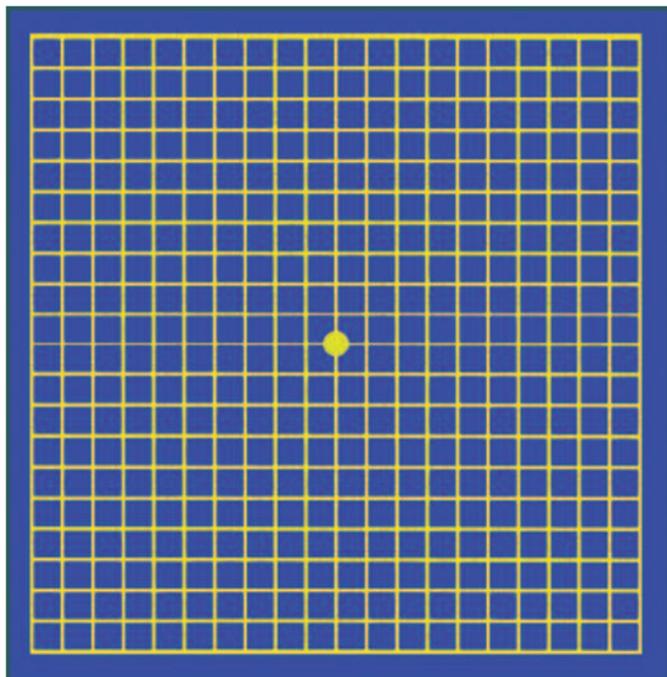


Fig. 3 - Amsler Blu/Giallo



Fig. 5a - Bull's eye maculopathy (Foto a colori; Ma, X; Yan, L; He, L; He, D; Lu, H (2010 Mar 29))

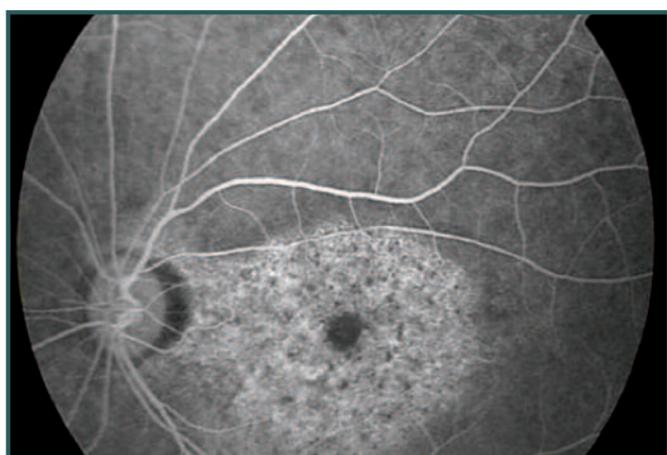


fig. 5b - Bull's eye maculopathy (Fluoroangiografia; Ma, X; Yan, L; He, L; He, D; Lu, H (2010 Mar 29))

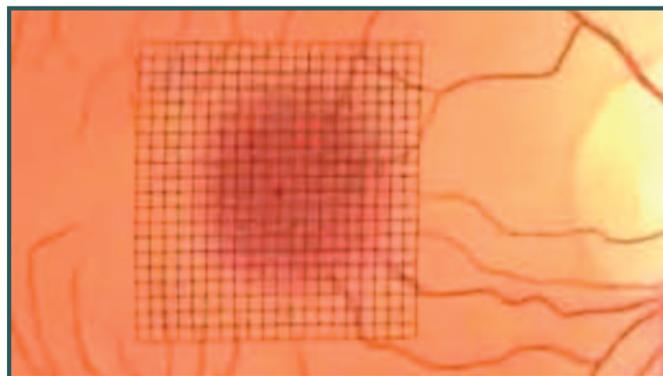


Fig. 4 - Proiezione della Griglia di Amsler sull'area maculare

matico tra il fondo (fase passiva) e il colore delle righe (fase attiva), più accentuato e elettivo dovrebbe essere il relativo "imprinting retinico" (Fig. 4).

Il test con righe rosse è usato principalmente dai reumatologi per lo screening dell'artrite reumatoide/Lupus Eritematoso Sistemico LES, nel controllare gli effetti collaterali della terapia con idrossiclorochina sulla retina[4]. Dalla bibliografia in campo reumatologico si evince che il test aiuta a identificare prima e meglio le alterazioni maculari che la terapia può dare.

La tossicità retinica per la clorochina/idrossiclorochina è in gran parte dose dipendente. La maculopatia che ne consegue è conosciuta come "Bull's eye maculopathy", maculopatia a occhio di bue. (Fig. 5a e 5b) [5,6,7,8]. Il rischio di tossicità è basso per individui senza condizioni patologiche preesistenti durante i primi 5 anni di trattamento, utilizzando meno di 6,5 mg / kg / die di idrossiclorochina o 3 mg / kg / die di clorochina, e/o dosi cumulative minori di 1000/460 grammi (dose totale), rispettivamente.

La maggior parte dei pazienti assume 400 mg d'idrossiclorochina al giorno (250 mg di clorochina), quantità considerata accettabile e poco dannosa per la retina. Il test di Amsler Rosso o Blu è utilizzato spesso dai neuro-oftalmologi per individuare gli scotomi secondari a patologie delle vie ottiche [9,10].

Nelle neuriti ottiche, com'è noto, si può avere un interessamento iniziale degli assoni per il rosso e/o per il blu, con l'instaurarsi di discromatopsie secondarie difficilmente evidenziate soggettivamente, altrettanto difficilmente oggettivabili se non ricercate con cura.

Per essere completi e intercettare la positività del test nelle patologie neuro-retiniche bisognerebbe usare tutte le sue varianti, con approccio "maieutico" nello stimolare le risposte.

Se il test è positivo si possono eseguire, per conferma, l'Hishihara o il più completo e preciso Farnsworth-Munsell 100 Hue. Per la legge della rifrazione la com-

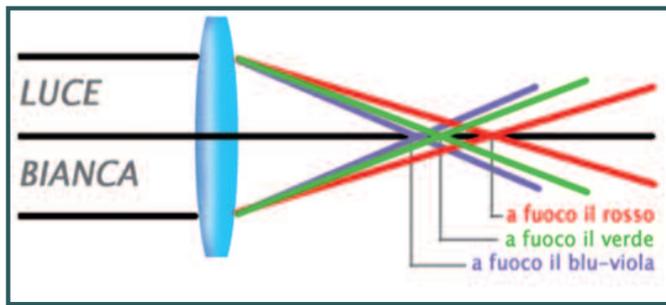


Fig. 6a - Scomposizione della luce nel percorso ottico

ponente rossa della luce penetra più profondamente nel tessuto retinico (Fig. 6a, 6b).

Questo principio fisico giustificerebbe la relativa maggiore sensibilità dell'Amsler Rosso nelle patologie della retina esterna con fotorecettori ancora presenti. Il test con sfondo blu e linee gialle, Amsler Blu-Giallo, trova indicazioni per il suo maggior contrasto in caso di opacità del cristallino. La luce filtrata attraverso un vetro giallo supera e meglio oltrepassa i mezzi ottici non perfettamente trasparenti, come in presenza di cataratta. La mia personale limitata esperienza nell'uso del test di Amsler Rosso ha trovato risposte positivamente predittive nelle patologie della retina esterna. E' possibile avere test di Amsler di forma geometrica diversa. Sono disponibili, nei monitor di nuova generazione, test di forma circolare, a doppi quadrati, interni più piccoli e periferici standard (test a doppia spaziatura angolare) (Fig. 7), semplificati con linee verticali/orizzontali per pazienti più incerti e meno collaborativi; ogni test, infine, può avere in aggiunta due linee diagonali opzionali per aiutare la fissazione.

Provare tutte queste varianti del test richiede tempo; tuttavia può essere efficace nell'evidenziare i primi deficit funzionali soggettivi, per danno maculare e/o del nervo ottico. In generale, nelle patologie che interessano l'EPR e sollecitano i fotorecettori ancora presenti, il test di Amsler Rosso, prima di quello tradizionale, mostrerebbe più sensibili risposte, mentre in patologie degli strati dell'epiretina si avrebbe più sensibilità con il test di Amsler tradizionale o Blu-Giallo. Il condizionale è d'obbligo per la necessità delle dovute conferme, ancora troppo frammentarie.

La relativa selettività cromatica retinica, intuibile per i principi fisici, è nella pratica clinica poco applicabile, con indicazioni solo generali dal punto di vista diagnostico. A parte la soggettività delle risposte, il frequente coinvolgimento diretto o indiretto di tutti gli strati retinici nelle patologie iniziate nell'epiretina o verso l'EPR, impone cautela nel correlare un colore del test con un livello retinico. Come tutti i test soggettivi, la conferma ripetuta delle risposte validerebbe maggior-

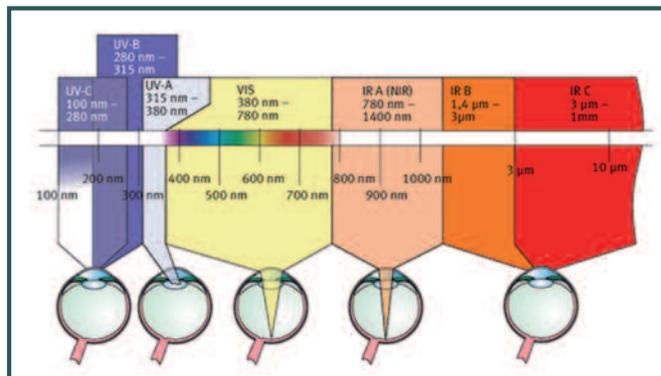


Fig. 6b - Interazione delle radiazioni ottiche con l'occhio livelli di profondità delle diverse componenti (<http://harunyahya.com>)

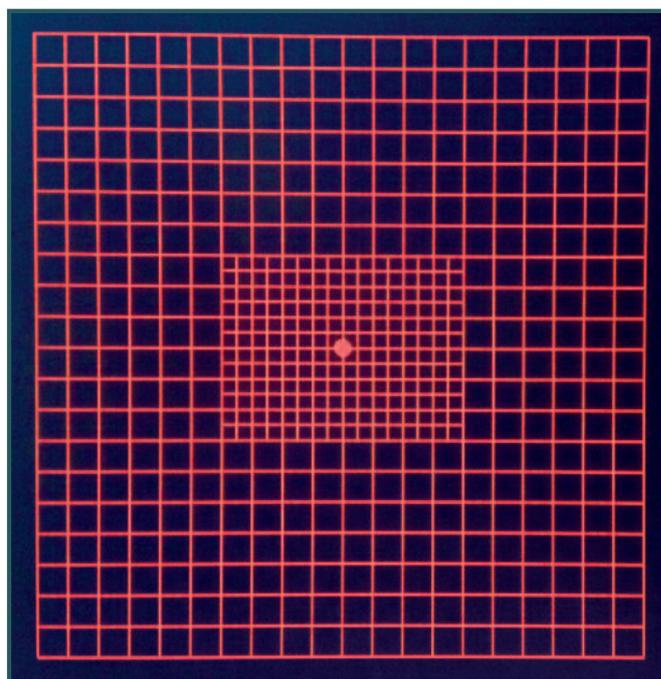


Fig. 7 - Amsler Rosso a doppia spaziatura

mente i risultati. Far disegnare ai pazienti le alterazioni percepite, molto utile e auspicabile, non è per niente semplice e spesso fattibile, per motivi facilmente intuitibili. Tutto quanto riferito merita naturalmente una conferma e un approfondimento su grandi numeri e in studi multicentrici. Da qualche anno ho sollecitato numerose case farmaceutiche invitandole, inutilmente, a proporre come utile gadget questi test modificati, nell'intento di allargare l'esperienza sul campo e verificarne l'effettiva utilità. Dopo tanti sforzi, infine, la ditta Théa ha accolto il mio invito e ha dato alle stampe un test di Amsler Multicolor assolutamente ben fatto e completo, attualmente in distribuzione. La sensibilità e specificità del test di Amsler sono limitate. I falsi negativi, malati cioè che non riferiscono alterazioni al test, possono arrivare a una percentuale del 70%.

La sensibilità rispetto alla microperimetria, secondo alcuni studi è del 56%, nell'AMD iniziale è del 9%, nell'AMD neovascolare del 34%. Molto dipende dall'entità del difetto; Schuchard riscontra falsi negativi nel 77% per i piccoli scotomi [11].

Amsler multimediali e considerazioni finali

Il Macuflow On-line Vision Test è un recente test informatico di funzionalità maculare. Lo scopo è rendere moderno, attraente e più appetibile il test tradizionale, riducendo l'effetto dissolvenza, che spiegherebbe i molti falsi negativi (Troxler fade-from-view effect)[12,13]. Continuando sulla scia informatica anche Renu et al. hanno dimostrato migliori sensibilità nell'EMD e nelle maculopatie del "Threshold Amsler Grid Test" rispetto all'Amsler tradizionale (16% in più) [14].

Queste novità informatiche, tra le altre proposte, cercano di superare gli indiscutibili limiti dei test cartacei.

Dai primi risultati sembrano essere superiori in sensibilità all'Amsler tradizionale. Futuri studi potranno confermare la validità di queste nuove proposte che, almeno per ora, non potranno essere sfruttate su larga scala da popolazioni ancora poche informatizzate e meno ab-

bienti. Avere oggi a disposizione gli "Amsler Multicolor" può integrare e migliorare la sensibilità del test tradizionale, la diagnosi differenziale, la ricerca di alterazioni funzionali della retina interna/esterna o al nervo ottico con finalità selettiva.

Un uso più diffuso, rinnovato e, per quanto possibile standardizzato dei test, potrebbe portare nuovo valore a un'indagine semplice, utile, economica, da quasi un secolo utilizzata in oftalmologia.

Verificare agevolmente la funzione neuro-retinica in pazienti adeguatamente istruiti è, oggi più di ieri, indispensabile e opportuno.

L'efficacia delle nuove terapie iniettive anti-VEGF sempre più spesso dipende dalla tempestività del nostro intervento. Rivalutare e utilizzare gli Amsler, così rinnovati, potrà offrire ancora per lungo tempo insospettiti vantaggi nella diagnosi e terapia dei nostri pazienti. Resta confermata la massima "assenza di evidenza non è evidenza di assenza" dell'astrofisico Carl Sagan, specialmente valida per i test soggettivi. Gli Amsler Multicolor, anche graficamente rinnovati, non si sottraggono a questa regola; nostro compito saperli sfruttare e sapientemente utilizzare. [15].

BIBLIOGRAFIA

- 1) Augustin A J, Offermann I, Lutz J. et al Comparison of the original Amsler grid with the modified Amsler grid: Result for patients with age-related macular degeneration. *Retina* 2005.
- 2) Amsler M. L'examen qualitatif de la fonction maculaire. *Ophthalmologica*, 1947.
- 3) Amsler M. Amsler charts manual. London: Hamblin Instruments, 1949.
- 4) Plueneke A.C., Blomquist P.H. Utility of red amsler grid screening in a rheumatology clinic. *J. Rheumatol.* 2004 Sep; 31(9):1754-5.
- 5) Ma X; Yan L; He L; He D; Lu H (2010 Mar 29). "Ocular fundus manifestation of two patients following long-term chloroquine therapy: a case report." *Diagnostic pathology* 5:20.
- 6) Nogueira, H.M.; Gama, R.D. (2009 May 21). "Images in clinical medicine. Bull's-eye maculopathy". *N Engl J Med.* 360(21): 2224. American Academy of Ophthalmology (2012). *Retina and vitreous* (2011-2012 ed).
- 7) Michaelides M; Stover N.B.; Francis P.J.; Weleber RG. (2011 Jan). "Retinal toxicity associated with hydroxychloroquine and chloroquine: risk factors, screening, and progression despite cessation of therapy." *Archives of ophthalmology* 129 (1): 30-9.
- 8) Marmor M.F.; Kellner U; Lai T.Y.; Lyons J.S.; Mieler W.F. American Academy of Ophthalmology (2011 Feb). "Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy." *Ophthalmology* 118 (2): 415-22.
- 9) Aydin P., Nohutcu A.F., Bayar C.K. The blue Amsler grid - *Neuro-ophthalmology*, 1993 Vol. 13, No. 3, Pages 121-123.
- 10) Mutlukan E. Red dots visual field test with blue on yellow & blue on red macula test grid. *Eye* 2005.
- 11) Schuchard R.A. Validity and interpretation of amsler grid reports. *Arch Ophthalmol* 1993.
- 12) Frisén L. The Amsler grid in modern clothes. *Br. J. Ophthalmol.* 2009 Jun; 93(6):7146.
- 13) Loewenstein A., Malach R., Goldstein et al. Replacing the Amsler grid-a new method for monitoring patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2003.
- 14) Jivrajka RV, Kim JK, Fink W, Sadun AA, Sebag J. Quantitative analysis of central visual field defects in macular edema using three-dimensional computer-automated threshold Amsler grid testing. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009 Feb; 247(2):165-70.
- 15) Crossland M., Rubin G. The Amsler chart: absence of evidence is not evidence of absence. *Br. J Ophthalmol* 2007; 91 (3):391-393.

[segue da pag. 17]

Una diagnosi difficile

di Odile Correnti, Lorenzo Rapisarda, Alfonso Spinello, Antonio Rapisarda

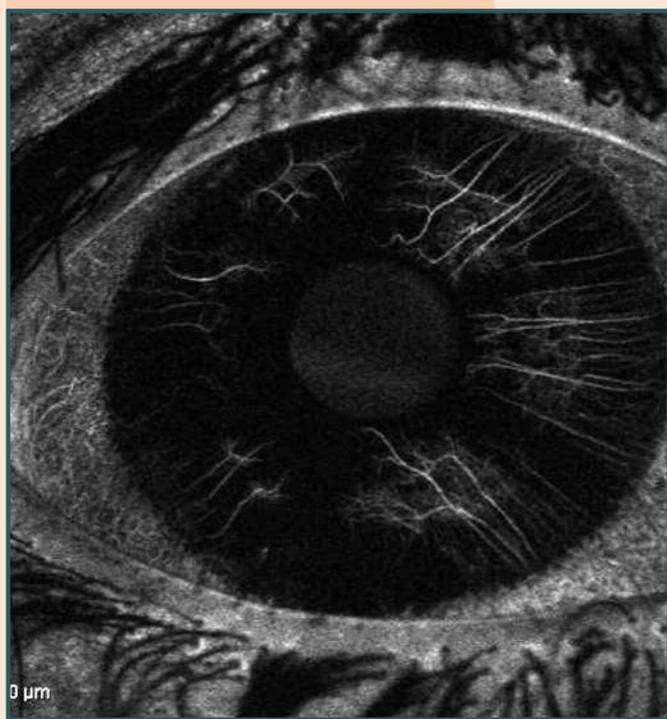


Fig. 1 - OD iridografia tempi precoci

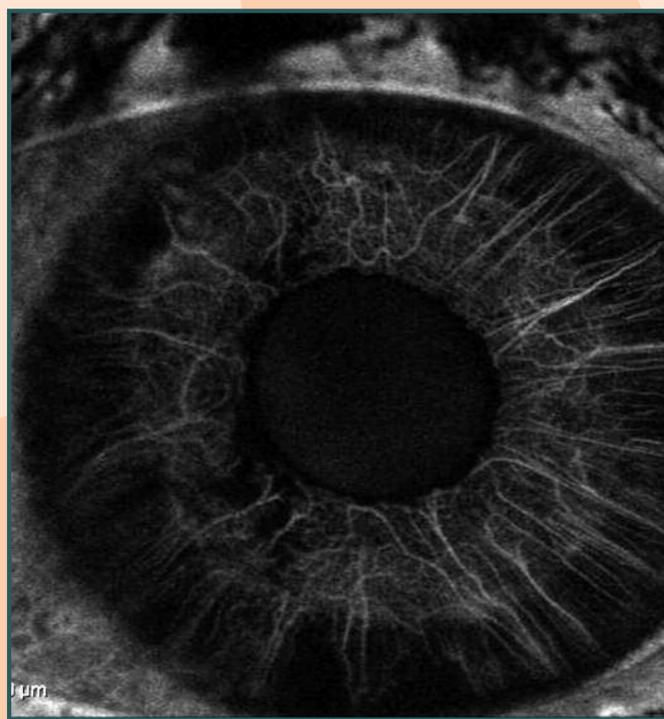


Fig. 1b - OD iridografia tempi intermedi

S.S.L., paziente di anni 17, di sesso femminile, di razza caucasica, affetta da glaucoma congenito in OO, monocola funzionale per visus spento in OS, giunge alla nostra osservazione nell'aprile 2013 per scempenso tonometrico in OD.

Dall'anamnesi la giovane paziente risulta essere stata sottoposta ad intervento di trabeculotomia in OO, all'età di 2 anni circa, c/o altra Struttura.

La terapia antiglaucomatosa praticata dalla giovane prevede l'utilizzo di timololo, brimonidina e brinzolamide in OD mentre in OS timololo, bimatoprost e brinzolamide, oltre all'assunzione di 2 compresse al dì di acetazolamide.

All'ingresso il visus naturale è pari a 1/10 scarso in OD, non migliorabile con correzione, mentre in OS la giovane non ha percezione e proiezioni luminose.

Il tono oculare al momento del ricovero è di 21 mmHg in OD e di 19 mmHg in OS.

All'esame obiettivo si nota la presenza di lieve proptosi

bulbare in OO con scosse di nistagmo orizzontale: il bulbo sinistro si presenta altresì deviato all'esterno.

All' esame del segmento anteriore la cornea appare trasparente in OO con presenza di strie di Haab in OS, la camera anteriore normopronfonda in OD e invece di profondità irregolare in OS, la pupilla normoreagente e centrata in OD seppur in presenza di ectropion uveae, mentre in OS la pupilla appare ectopica, ovalare e decentrata ad ore 2-3.

La peculiarità dell'esame obiettivo consiste nel rilievo di massiva rubeosis iridis in OD > che in OS.

Il cristallino appare trasparente in OD e con lieve sclerosi nucleare in OS.

All'esame del fundus la papilla si presenta pallida ed escavata in OD con C/D pari a 0.9 mentre in OS si nota un'evidente atrofia ottica.

Il Polo Posteriore risulta indenne in OO e, seppur con notevole difficoltà date le scosse di nistagmo, si riesce ad apprezzare un blando trattamento fotocoagulativo



Fig. 1c - OD iridografia tempi tardivi



Fig. 2 - OS iridografia



Fig. 3 - OD FAG

laser in estrema periferia retinica in OD. Si rivolgono specifiche domande anamnestiche alla giovane e ai genitori e così gli stessi riferiscono (senza esibire però alcuna documentazione inerente) di un'iniezione intravitreale di Anti-VEGF cui la figlia sarebbe stata

sottoposta in OD c/o altra Struttura nel dicembre 2012. All'iniezione avrebbe fatto seguito il trattamento fotocoagulativo retinico in OD.

Si ritiene dunque doveroso sottoporre la giovane ad Iridografia al fine di dirimere se trattasi di una neovascolarizzazione iridea patologica o semplicemente di un'evidente trama vascolare iridea. L'esame viene eseguito in seconda giornata ed effettivamente si evidenzia non una patologica rubeosis iridis, come diagnosticato da altri colleghi, ma soltanto una evidente trama vascolare dell'iride in OO (Fig. 1a, Fig. 1b, Fig. 1c - Fig. 2). Nella stessa giornata si esegue la FAG che evidenzia in OD una subatrofia ottica (Fig. 3) e in OS un'atrofia ottica in presenza di una marcata tortuosità vasale.

Si ritiene pertanto opportuno modificare la terapia ipotonizzante prescrivendo in OO analogo terapia: timololo, bimatoprost e brinzamide e riducendo contestualmente l'acetazolamide x os

a ½ cpr 2 volte al dì.

In terza giornata si eseguono la Pachimetria che evidenzia una media di spessore corneale di 534 micron in OD e di 558 micron in OS.

All'esame del Campo visivo computerizzato, eseguibile

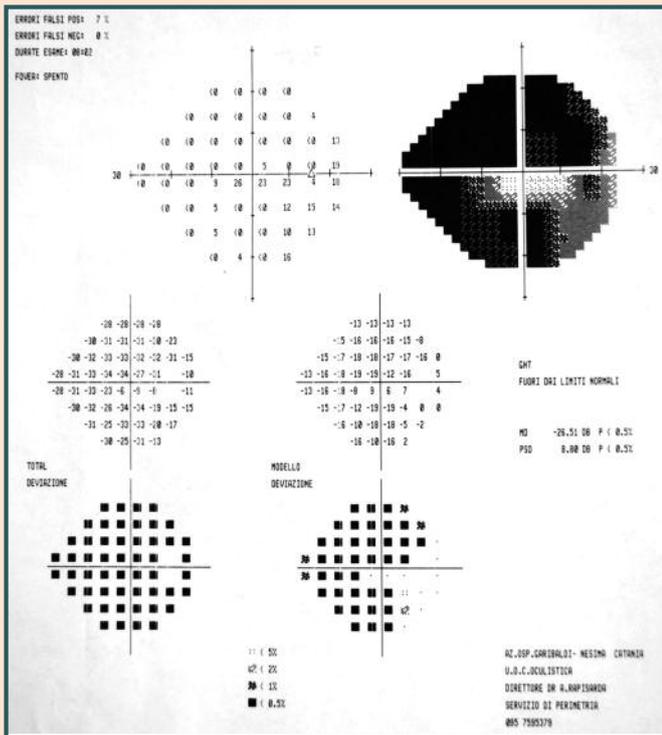


Fig. 4 - OD campo visivo computerizzato eseguito durante il ricovero

ovviamente soltanto in OD (Fig. 4), si apprezza un residuo visivo centrale di circa 10° centrali e valori di MD pari a -26,51 DB.

DOMANDE AI LETTORI

- Modifichereste ulteriormente la terapia ipotonizzante?
- La scelta di ricorrere alla chirurgia è a vostro parere corretta?
- Oppure ricorrereste ad eventuali trattamenti par-chirurgici? Se sì, quali?
- Nel caso in questione, secondo la vostra esperienza quale è l'intervento chirurgico che presenta il miglior rapporto rischi/benefici?

Si decide di sottoporre la paziente ad intervento filtrante con EX-PRESS Glaucoma Device. Le indicazioni a tale chirurgia sono le stesse di quelle della trabeculectomia: è utilizzato per ridurre la IOP in pazienti glaucomatosi, fachici, afachici o pseudofachici, in cui precedenti trattamenti medici o chirurgici convenzionali hanno fallito, ma la scelta di tale impianto, in tal caso, è dettata dalla presenza della evidente trama vascolare iridea che, in caso di iridectomia, aumenterebbe il rischio di sanguinamento postoperatorio.

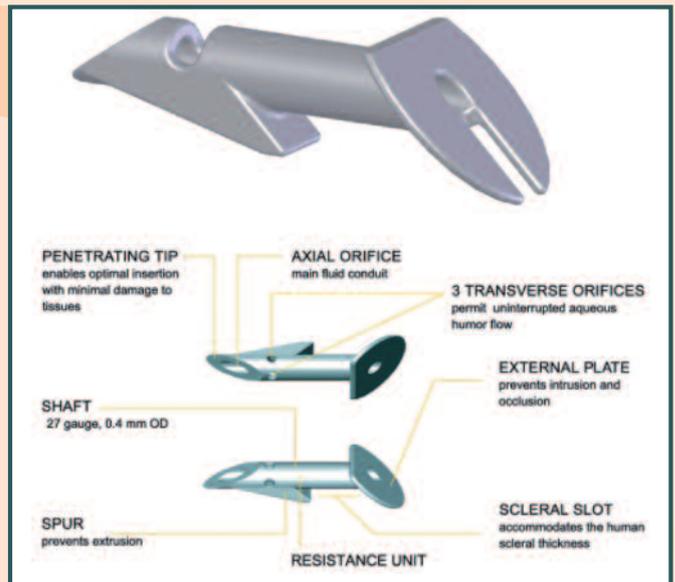


Fig. 5 - The Ex-Press Mini Glaucoma Shunt

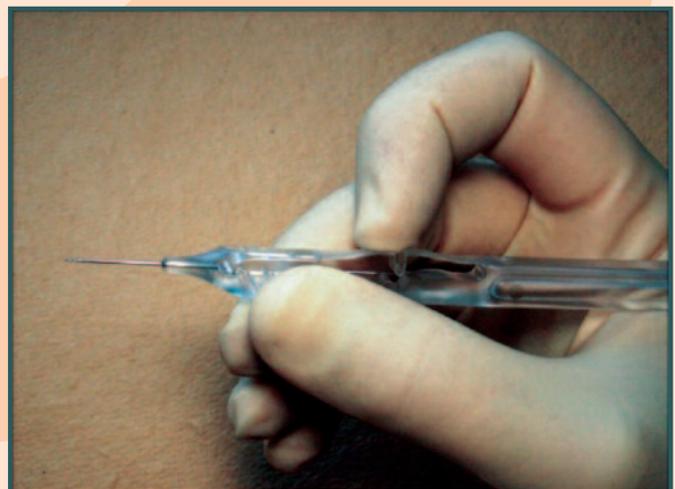


Fig. 6 - Iniettore con Ex-Press Mini Glaucoma Device

L'assenza dell'iridectomia in tale chirurgia riduce quindi, nel caso specifico, il rischio di complicanze con la possibilità di un maggiore tasso di successo postoperatorio. Numerose reviews e pubblicazioni hanno dimostrato i benefici dell'impianto di tale device nella chirurgia del glaucoma: minore ipotonia oculare e minore effusione coroideale, minori complicanze postoperatorie, tassi di IOP significativamente più bassi a 3 anni se comparati a quelli ottenuti con la trabeculectomia, una percentuale di successo significativamente più alta da 1 a 3 anni, e un più rapido recupero visivo postoperatorio.

L'Ex-Press Mini Glaucoma Device ha oramai una validità internazionale da almeno un decennio, con più di 35.000 impianti nel mondo. Tale device orienta l'umore acqueo dalla camera anteriore verso lo spazio sottocongiuntivale, in modo simile alla trabeculectomia, senza rimo-

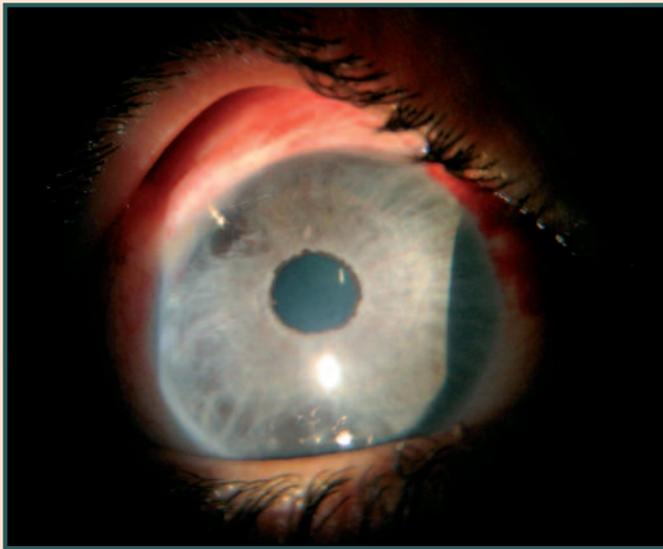


Fig. 7a - OD a 3 giorni dall'impianto di Ex-press

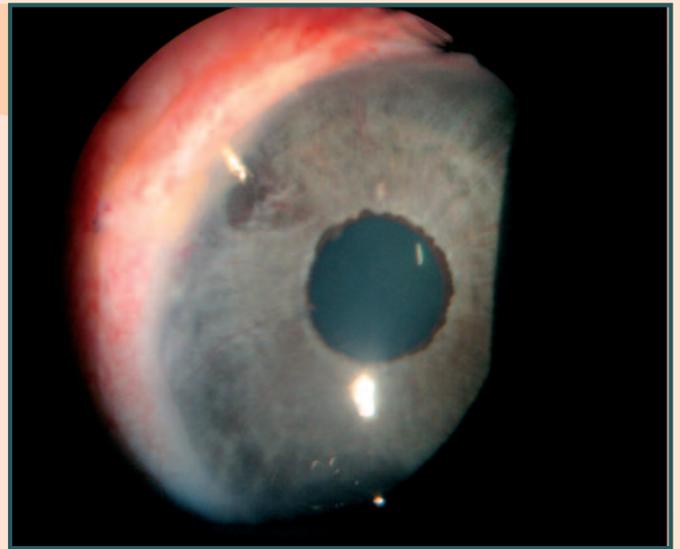


Fig. 7b - OD ad 1 settimana dall'impianto di Ex-press



Fig. 8 - OD retinografia a 7 giorni dall'intervento

zione alcuna di parte di sclera o di tessuto irideo. Il successo di tale device è legato alle minori dimensioni delle incisioni che garantiscono un più rapido recupero visivo e maggiori risultati.

L' Ex-Press Mini Glaucoma Shunt (Fig. 5) è stato originariamente inventato da Optonol, Ltd (Neve Ilan, Israel) per l'impianto sotto la congiuntiva. Tale device biocompatibile è lungo 3 mm con un diametro esterno di circa 400 microns.¹ Non è valvolato, d'acciaio inossidabile, con un lume interno di 50 o di 200 micron. Ha una conformazione tale per cui un'estremità ne impedisce l'intrusione ed un'altra ne previene l'estrusione.

La tecnica originaria di impianto sotto la congiuntiva causava però numerose complicanze incluse ipotonia marcata, erosione ed estrusione dell'impianto: tali com-

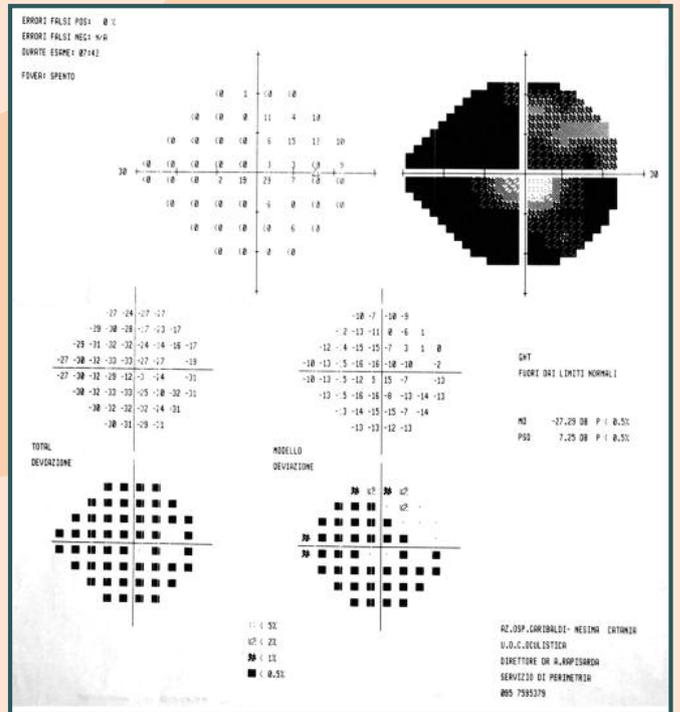


Fig. 9 - OD campo visivo computerizzato ad un mese dall'intervento chirurgico

PLICANZE sono ampiamente descritte in letteratura.²⁻¹⁵ L'esposizione dell'impianto è spesso associata a casi di endoftalmite.¹⁰

Al fine di evitare tali complicanze, Dahan and Carmichael hanno così proposto di posizionare il device al di sotto di uno sportello sclerale¹⁶: tale tecnica ha eliminato quasi del tutto le complicanze legate all'erosione della congiuntiva e ha dimostrato un minore tasso di ipotonia postoperatoria rispetto alla trabeculectomia.¹⁷

L'Ex-Press device è precaricato su un iniettore.¹⁸ (Fig. 6)

e viene posizionato in camera anteriore attraverso una breccia creata con un ago 25-27 G.

In prima giornata la giovane, in assenza di terapia ipotonizzante, presenta un tono di 10 mmHg in OD; all'esame obiettivo si nota la bozza filtrante presente, ben conformata, la cornea trasparente, la camera normo-profonda, il device in situ e la pupilla centrata.

Pertanto la paziente viene dimessa e ricontrollata a 3 e a 7 giorni (Fig. 7a e 7b).

La retinografia ad 1 settimana dall'intervento (Fig. 8) non evidenzia ulteriore danno della papilla ottica destra, che purtroppo già si presentava in condizioni gravissime

con un C/D di 0,9 nell'unico occhio vedente.

Il campo visivo (Fig. 9) ad 1 mese mostra un residuo visivo centrale inferiore a 10° centrali, pressochè sovrapponibile all'esame preoperatorio, e valori di MD pari a -27,29 DB. A 3 mesi il tono è 11 mmHg e il visus si mantiene pari a 1/10 scarso.

La scelta di impiantare l'Ex-press in una paziente giovane, in cui tra l'altro un esame semplice come l'iridografia da noi eseguita ha chiarito il dubbio sulla presenza di rubeosis iridis, ha rappresentato a nostro avviso, in un caso così delicato, la soluzione migliore tra i possibili interventi chirurgici ipotonizzanti.

BIBLIOGRAFIA

1. Nyska A, Glovinsky Y, Belkin M, Epstein Y. Biocompatibility of the Ex-PRESS miniature glaucoma drainage implant. *J Glaucoma*. 2003;12:275-80.
2. Rouse JM, Sarkisian SR Jr. Mini-drainage devices: the Ex-PRESS Mini Glaucoma Device. *Dev Ophthalmol*. 2012; 50:90-5.
3. Steven R. Sarkisian. The Ex-Press Mini Glaucoma Shunt: Technique and Experience Middle East Afr J Ophthalmol. 2009 Jul-Sep; 16(3): 134-137.
3. Hendrick AM, Kahook MY. Ex-PRESS mini glaucoma shunt: surgical technique and review of clinical experience. *Expert Rev Med Devices*. 2008 Nov;5(6):673-7.
5. Kaplan-Messas A, Traverso CF, Sellem E, Zbigniew Z, Belkin M. The Ex-PRESS™ miniature glaucoma implant in combined surgery with cataract extraction: prospective study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:3348A.
6. Gandolfi S, Traverso CF, Bron A, Sellem E, Kaplan-Messas A, Belkin M. Short-term results of a miniature drainage implant for glaucoma in combined surgery with phacoemulsification. *Acta Ophthalmol Scand Suppl*. 2002;236:66.
7. Traverso CE, De Feo F, Messas-Kaplan A, Denis P, Levartovsky S, Sellem E, et al. Long term effect on IOP of a stainless steel glaucoma drainage implant (Ex-PRESS) in combined surgery with phacoemulsification. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:425-9.
8. Wamsley S, Moster MR, Rai S, Alvim HS, Fontanarosa J. Results of the use of the Ex-PRESS miniature glaucoma implant in technically challenging, advanced glaucoma cases: a clinical pilot study. *Am J Ophthalmol*. 2004;138:1049-51.
9. Wamsley S, Moster MR, Rai S, Alvim H, Fontanarosa J, Steinmann WC. Optonol Ex PRESS miniature tube shunt in advanced glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:994A.
10. Stewart RM, Diamond JG, Ashmore ED, Ayyala RS. Complications following Ex-PRESS glaucoma shunt implantation. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:340-1.
11. Rivier D, Roy S, Mermoud A. Ex-PRESS R-50 miniature glaucoma implant insertion under the conjunctiva combined with cataract extraction. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33:1946-52.
12. Tavolato M, Babighian S, Galan A. Spontaneous extrusion of a stainless steel glaucoma drainage implant (Ex-PRESS) *Eur J Ophthalmol*. 2006;16:753-5.
13. Garg SJ, Kanitkar K, Weichel E, Fischer D. Trauma-induced extrusion of an Ex-PRESS glaucoma shunt presenting as an intraocular foreign body. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:1270-2.
14. Filippopoulos T, Rhee DJ. Novel surgical procedures in glaucoma: advances in penetrating glaucoma surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008;19:149-54.
15. Stein JD, Herndon LW, Brent Bond J, Challa P. Exposure of Ex-PRESS miniature glaucoma devices. *J Glaucoma*. 2007; 16:704-6.
16. Dahan E, Carmichael TR. Implantation of a miniature glaucoma device under a scleral flap. *J Glaucoma*. 2005;14:98-102.
17. Maris PJ, Jr, Ishida K, Netland PA. Comparison of trabeculectomy with Ex-PRESS miniature glaucoma device implanted under scleral flap. *J Glaucoma*. 2007;16:14-9.
18. Sarkisian SR., Jr Use of an injector for the Ex-PRESS Mini Glaucoma Shunt. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2007; 38:434-6.

10° Congresso Annuale GLAUCOMA



Redazione: Jaka Congressi - Art: Simona Pelosi

Avellino
19-20-21
giugno
2014

Sede Congressuale: Azienda Ospedaliera San Giuseppe Moscati
Contrada Amoretta • Avellino

ORGANIZZATORE: L. Zeppa



www.sigla.org

Presidente: Marco Nardi - **Vice Presidenti:** Lucio Zeppa, Pietro Giuseppe Colosi
Segretario Tesoriere: Gian Luca Laffi

Segreteria Organizzativa e Provider ECM:



Via della Balduina, 88 - 00136 Roma • Tel. 06 35.49.71.14 - Fax 06 35.34.15.35 • info@jaka.it - www.jaka.it

optive

Tecnologia OsmoMax[®]

FUSION[®]

Acido ialuronico

+

Tecnologia OsmoMax[®]



NEW

optive
FUSION

Una formula unica per un
sollevio immediato, un
comfort superiore e
una prolungata
osmoprotezione dai
sintomi dell'occhio secco.



OPTIVE FUSION[®]

ACIDO IALURONICO E TECNOLOGIA OSMOMAX[®]
PER LA PRIMA VOLTA INSIEME

SOLLIEVO IMMEDIATO E PROLUNGATO DAI SINTOMI DELL'OCCHIO SECCO
& PROTEZIONE DAL DANNO EPITELIALE.^{1,2}

IT/OPTV0450/13

Sono dispositivi medici CE

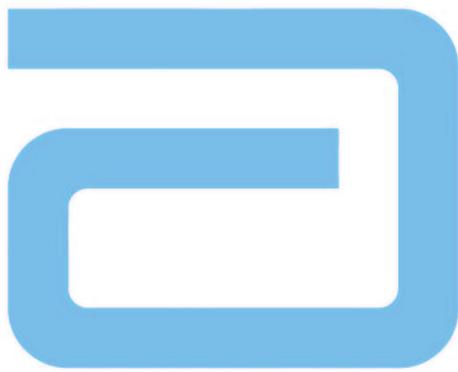
1.Data on file, Allergan, Inc.

2.Data on file, Allergan, Inc.; Protocol 10078X-001.

optive[®]
FAMILY



ALLERGAN[®]
Ophthalmology



AMO presenta la nuova famiglia di **IOL Multifocali** **TECNIS®**

Un completo Range di correzione che si adegua
a qualsiasi stile di vita dei vostri pazienti



TECNIS® IOL Multifocale +2.75

New

Per pazienti che preferiscono una visione intermedia come ad esempio la **lettura dei comandi durante la guida**



TECNIS® IOL Multifocale +3.25

New

Per pazienti che svolgono attività che necessitano di una distanza di lettura maggiore come ad esempio **lavorare al computer**



TECNIS® IOL Multifocale +4.0

Per pazienti che preferiscono la visione da vicino come ad esempio **leggere un libro**