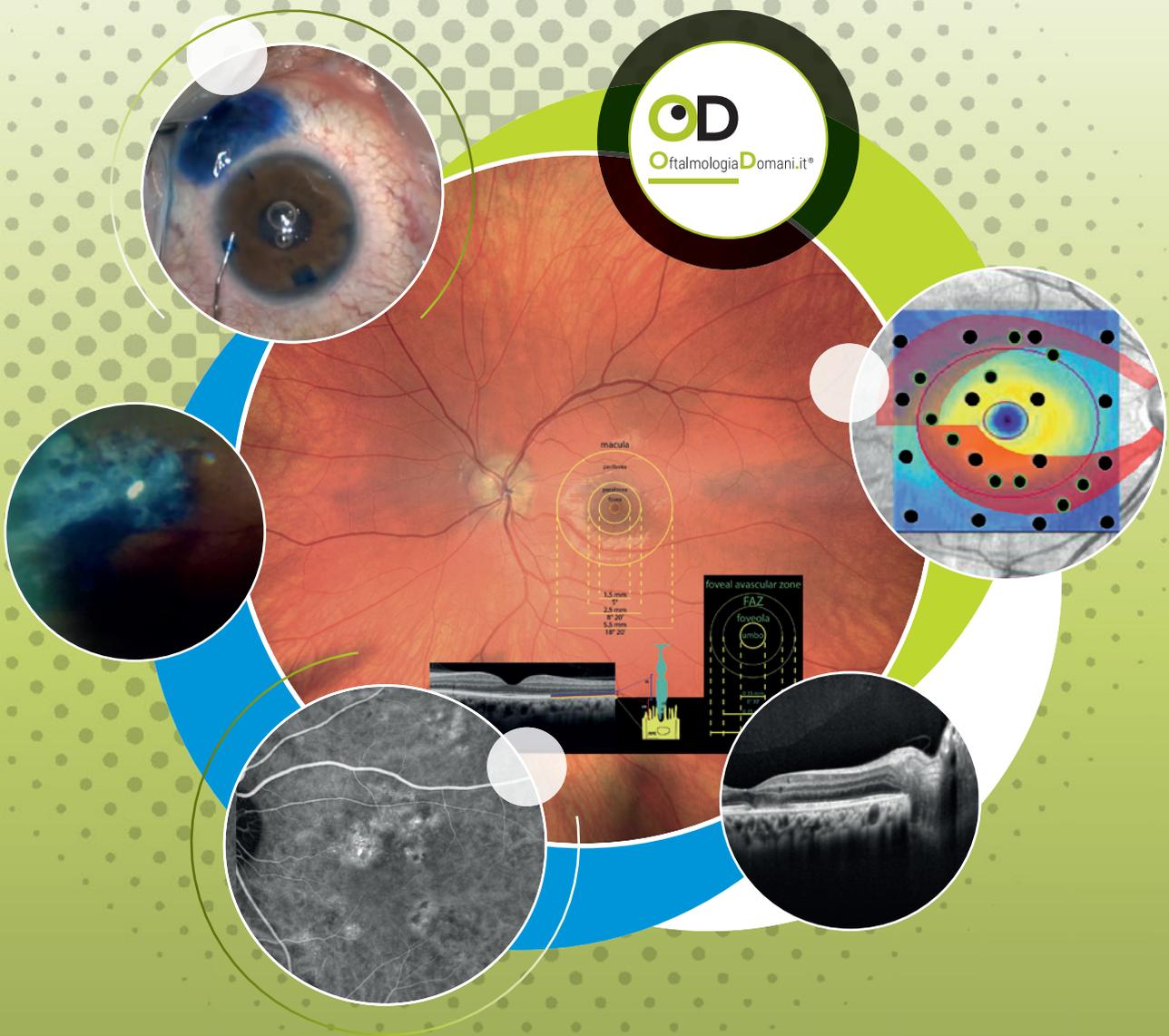


Oftalmologia Domani.it

- Intervista
- Ophthalmology in the World
- 8 Articoli





Oftalmologia Domani.it®

SETTEMBRE-DICEMBRE 2021

SOMMARIO

4

Cosa leggerete in questa edizione

a cura di Antonio Rapisarda

9

[Le interviste di OphthalmologiaDomani.it](#)

Prof. Stefano Gandolfi

a cura di Amedeo Lucente

14

[Ophthalmology in the World](#)

Christopher Girkin

a cura di Amedeo Lucente

18

Il laser nel trattamento della CSC

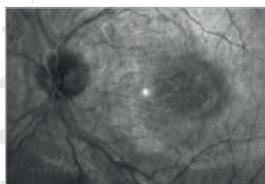
Bruno Falcomatà, Graziella Vaccaro,
Livio Giulio Marco Franco



28

Diagnosi e trattamento dell'ipertensione intracranica idiopatica in un paziente pediatrico

Graziella Vaccaro, Livio Giulio Marco Franco,
Bruno Falcomatà, E. Cimino, V. Oliveto



34

Case report: emangioma cavernoso retinico associato a emovitreo paucisintomatico

Antonio Berarducci, Martina Colasante,
Mariateresa Laborante, Antonio Laborante



39

Un caso di edema maculare diabetico trattato con betametasone sodio fosfato/ tetraciclina cloridrato e fans topici

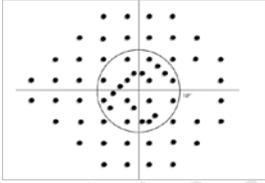
Giuseppe D'Amico Ricci, Pierpaolo Patteri,
Mario Galasso, Stefano Dore, Antonio Pinna



43

L'analisi del danno campimetrico centrale: il ruolo del nuovo pattern 24-2C

Sara Giammaria, Gianluca Manni



54

Colorazione XEN 45 con Trypan Blue: semplice ed efficace tecnica per migliorare la visualizzazione intraoperatoria

Vincenzo Ramovecchi, Fabrizio Franco, Giuseppe R. Barbera



51

Riflessioni "acute" sul glaucoma da chiusura d'angolo

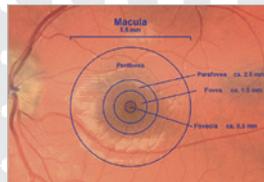
Michele Marraffa



58

Osservazioni sulla struttura e funzione della macula

Amedeo Lucente



Oftalmologia Domani.it

OftalmologiaDomani.it

Anno 2021 - n. 1.0 • Settembre-Dicembre
www.oftalmologiadomani.it

Direttore Responsabile: Antonio Rapisarda

Vice Direttore: Amedeo Lucente

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

Info e contatti: oftalmologiadomani@jaka.it

Progetto grafico e impaginazione:

Jaka
CONGRESSI

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

Art Director

Simona Pelosi
s.pelosi@jaka.it

Web Master

Viola Muzzu
v.muzzu@jaka.it



a cura di Antonio Rapisarda
Oculista libero professionista

Cosa leggerete in questa edizione

L'ultimo numero della Rivista dell'anno 2021 è alla vostra attenzione. Con rinnovati propositi e confermata convinzione la nostra testata giornalistica arriva puntuale a voi lettori. Siamo convinti che il dialogo tra colleghi su temi di interesse comune possa costituire un efficace metodo di aggiornamento, un diretto modo di conoscerci. Questa edizione di fine anno è particolarmente ricca di spunti e riflessioni; si spera possiate trovarla interessante. È stata approntata dall'Art Director di Jaka Congressi con eleganza e grande appealing una nuova veste grafica, a testimonianza della dedizione verso voi lettori, senza lesinare sforzi, con assoluta gratuità e generoso trasporto. Jaka Congressi, con la sapiente direzione di Julie Anne Karimi, è da sempre vicino agli oftalmologi italiani. Con il nuovo canale digitale, mobile friendly, interamente dedicato agli occhi e alle problematiche della vista, offre ai lettori un'informazione completa, aggiornata del tutto autorevole, dove la nostra Rivista ha piena cittadinanza e visibilità. Un grazie in particolare a Simona Pelosi e Viola Muzzu per il loro prezioso contributo. Con la Redazione si è deciso di aprire un dialogo con l'Oftalmologia Internazionale. L'intervento di colleghi di rispecchiata rilevanza e prestigio

scientifico sarà proposto alla vostra riflessione. La conoscenza del loro percorso professionale ci arricchirà ulteriormente, proiettandoci verso orizzonti oltre i confini nazionali, offrendoci esperienze di professionalità assolutamente originali.

Il numero è aperto dall'intervista al Direttore Oculistica Azienda Ospedaliera-Universitaria di Parma, il professore Stefano Gandolfi.

Stefano Gandolfi, professionista di primissimo piano, è conosciuto anche all'estero, con un curriculum di assoluta eccellenza che conoscerete, con maggior dettaglio, leggendo le risposte non scontate e di largo profilo culturale che ci ha rilasciato. Lo ringraziamo a nome di tutta la Redazione per la disponibilità e l'elevato status professionale della sua persona e del suo pregiato eloquio.

Christopher Girkin, Best Doctors in America dal 2003 al 2016, Chairman nell'Università a Birmingham in Alabama, è uno dei massimi esperti sulla biomeccanica del nervo ottico. Le sue ricerche, esclusive e innovative, prevedono lo studio morfometrico della deformazione della lamina cribrosa alla variazione della IOP in

occhi di cadavere umani, non senza il confronto con l'imaging in live.

La sua ricerca muove dalla particolare suscettibilità della popolazione afro-americana al glaucoma, ed è suffragata da notevoli e continui supporti economici da parte del NEI, National Eye Institute, e da parte di numerose fondazioni negli US. Il colloquio che si è instaurato permette di conoscere meglio questo illustre collega e la sua esclusiva ricerca nel campo del glaucoma.

Bruno Falcomatà ci propone una personale lettura della corioretinopatia sierosa centrale. Patologia retinica classicamente caratterizzata da un leakage focale dell'EPR, con accumulo di fluido sottoretinico e sollevamento della retina neurosensoriale, generalmente colpisce la popolazione maschile tra i 20 e i 50 anni. Com'è noto la sua gestione va dalla osservazione al trattamento laser, dalla terapia fotodinamica al trattamento intravitreale con anti-VEGF, compresa la terapia con antagonisti dei recettori mineralcorticoidi.

Molte possibilità terapeutiche sono sinonimo di scarsità di efficienza. Lo scopo dell'articolo è di valutare l'efficacia del trattamento laser in questa patologia che spesso si risolve spontaneamente ma, che a volte, specie in presenza di problematiche sistemiche, umorali e caratteriali, si perpetua con sequele visive in area maculare e non solo.

L'alterazione delle cellule della retina esterna, più facilmente evidenziabili in autofluorescenza e con OCT, sono la conseguenza di più attacchi nel tempo con diminuzione visiva, della sensibilità al contrasto e a misconosciuti quanto frequenti deficit colorimetrici.

I lettori troveranno interessanti spunti per rivedere le loro conoscenze su una patologia spesso ritenuta poco importante.

Graziella Vaccaro, della scuola di Livio Marco Giulio Franco, che con autorevolezza e grande determinazione dirige da alcuni anni la divisione di Oculistica del Grande Ospedale Metropolitano di Reggio Calabria, ci propone un tema di neuroftalmologia.

L'ipertensione intracranica idiopatica è una rara sindrome più tipica della popolazione pediatrica. La cefalea in età pediatrica è una problematica complessa, di difficile approccio diagnostico. Spesso i pediatri ci interpellano per avere supporto e completare un iter diagnostico irto di insidie.

Il caso proposto non si sottrae alle difficoltà diagnostiche che avvertiamo in tali difficili evenienze.

Il giovane paziente obeso presentava cefalea e calo del visus con papilledema bilaterale all'esame oftalmoscopico, senza altri segni di rilievo oculari e sistemici. Le indagini proposte ed effettuate, precise ed attente nel follow-up di sei mesi, hanno previsto OCT, campo visivo, TAC, RM, angio-RM e puntura lombare, che hanno confermato la diagnosi.

La terapia, altrettanto puntuale con acetazolamide a scalare, ha portato alla regressione della patologia con notevole riduzione degli scotomi al campo visivo; sono residuati disgregazione degli strati retinici esterni all'esame tomografico. Il caso descritto ci ricorda che la nostra specialità non è solo la cataratta. L'esame retinico è la sola porta aperta verso il sistema nervoso centrale.

Il nostro apporto è in molti casi fondamentale, del tutto indispensabile. Grazie a Graziella Vaccaro e all'amico Livio Marco che hanno scelto la nostra Rivista per esporre in questa edizione due lavori scientifici che saranno apprezzati e letti con attenzione dai nostri lettori.

Antonio Berarducci della Casa Sollievo della

Sofferenza di San Giovanni Rotondo, punta di diamante della chirurgia vitreoretinica di questo prestigioso Ente Ospedaliero che ha ottenuto dal 1991 la qualifica di Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico IRCCS, ci propone un caso di emangioma cavernoso retinico, principale tumore vascolare della retina. Caratterizzato da lesioni angiomatose saccolari congenite, spesso asintomatico, si può manifestare con una riduzione dell'acuità visiva in caso di coinvolgimento maculare, con o senza emovitreo.

Nel case report vengono descritte diverse caratteristiche cliniche e diagnostiche di questa temibile patologia e le differenti modalità di trattamento.

La giovane paziente, in buona salute generale, con anamnesi negativa per patologie oculari, lamentava da non molto tempo riduzione del visus nell'occhio sinistro. La valutazione del segmento posteriore dell'occhio sintomatico evidenziava una lesione retinica di colore violaceo, localizzata nel quadrante supero-nasale di natura vascolare, associata a debole emovitreo. Sono stati effettuati imaging neuroradiologico, OCT, fluorangiografia retinica ed ecografia bulbare A e B scan, che hanno confermato la diagnosi.

Il lavoro proposto denota la grande esperienza di Antonio che, dopo lunga formazione al Royal Devon & Exeter Hospital del Regno Unito, dirige l'unità operativa complessa, Gruppo Retina, del reparto di oculistica diretto magistralmente e con assoluta lungimiranza dall'amico Antonio Laborante.

La letteratura scientifica presa in considerazione dagli autori, tra i quali la giovane Mariateresa Laborante, figlia d'arte, in formazione al Campus Biomedico di Roma, mette in evidenza quanto importante sia la diagnosi precoce e la tempistica nell'affrontare tale rara patologia. Grazie per il vostro prezioso contributo.

Giuseppe D'Amico Ricci, con l'amico Pierpaolo Patteri, il giovane specializzando calabrese Mario Galasso, Stefano Dore, sotto la sapiente direzione di Antonio Pinna, che da non molto ha la responsabilità della Clinica Oculistica dell'Università di Sassari, ci propongono un caso di progeria o sindrome di Hutchinson-Gilford. Patologia estremamente rara, con prevalenza inferiore a 1/1000000, è caratterizzata da invecchiamento precoce postnatale, alopecia, cute sottile, ipoplasia ungueale, perdita del grasso sottocutaneo, rigidità articolare e osteolisi.

In genere l'intelligenza non è compromessa. La difficile esistenza di questi sfortunati pazienti termina con morte precoce causata da aterosclerosi, patologie cardiovascolari oltre che da una costante difficoltà nell'alimentazione. La patologia, sporadica, è causata da una mutazione de novo dominante ricorrente e troncante il gene per la laminina. La diagnosi differenziale si pone con numerose altre sindromi progeroidi. La donna di 34 anni, affetta anche da diabete tipo 1, presentava esteso leucoma corneale nell'occhio sinistro, per severa ed inveterata cheratite rosacea. Il calo visus nell'occhio adelfo a soli 2/10 preoccupava la paziente particolarmente, e anche i nostri colleghi autori dell'articolo.

L'esame OCT evidenziava in area maculare un importante DME con un central macular thickness di 714 µm. La terapia intravitreale con Ranibizumab proposta veniva rifiutata dalla paziente.

In alternativa veniva instaurata terapia topica con Betametasone sodio fosfato/ Tetraciclina cloridrato (Alfaflor® Alfa Intes, Italia) 4 volte al giorno e Diclofenac 2 volte al giorno (Voltaren Oftabak®, Thea, Francia). L'edema maculare si è risolto per poi ricomparire dopo 8 settimane dalla sospensione della terapia.

Al recupero anatomico corrispondeva un ottimo recupero funzionale, senza effetti collaterali si-

stemici o di superficie nel follow-up, con IOP di 13.5 ± 3.5 mmHg. L'effetto della terapia topica che diminuiva nel tempo ha suggerito la necessità di un prolungato trattamento terapeutico che preveniva i peggioramenti del visus e dell'edema retinico.

I vantaggi della terapia medica nell'edema maculare cronico non sono del tutto studiati e definiti in letteratura. I pazienti che rifiutano la terapia intravitreale non sono pochi, come i No Vax, contrari alla vaccinazione Covid-19. Grazie ai colleghi di Sassari verso i quali ci legano sentimenti di profonda amicizia e condivisione d'intenti.

Sara Giammaria, sotto la lungimirante direzione di Gianluca Manni dell'Università di Roma Tor Vergata, nell'ambito del Programma Aziendale del Glaucoma, ci propone, per la diagnosi e l'individuazione precoce del danno da glaucoma, una nuova versione del campo visivo con ulteriori punti di prova nell'area maculare. L'individuazione dei difetti centrali con il pattern 24-2 spesso non sono tempestivamente diagnosticati.

Il nuovo 24-2C può essere uno strumento utile in quei pazienti in cui il 24-2 risulta normale nonostante l'esame del nervo ottico suggerisca la presenza di danni da ipertono. Infatti, il 24-2C, presenta i vantaggi del 10-2, rilevando quantità proporzionalmente simile di perdita del campo visivo centrale, e prestazioni simili al 24-2; un solo esame al posto di 2 separati. I 10 punti di prova aggiuntivi nei 10° permettono di intercettare infatti difetti glaucomatosi centrali non diagnosticati altrimenti, con il vantaggio di minor tempo d'esecuzione.

Gianluca Manni con una lunga tradizione di studio della malattia glaucomatosa, Direttore della Scuola di Specializzazione in Oculistica all'Università di Roma Tor Vergata, sapientemente sti-

mola e spinge i suoi allievi verso i campi ancora inesplorati di questa patologia. A volte si possono trovare, come in questo caso, risposte rapide ed insolitamente efficaci. Grazie Gianluca.

Michele Marraffa, Direttore del Reparto di Oculistica dell'Ospedale Orlandi di Bussolengo, ci propone personali riflessioni maturate con l'esperienza sul glaucoma acuto. Il suo report ci incoraggia a non trascurare questo raro ma pericoloso quadro patologico, ben definito, da riconoscere subito e senza esitazione, indicandoci la terminologia più corretta. I molteplici termini utilizzati per tale temibile condizione non aiutano a far chiarezza.

Glaucoma ad angolo chiuso, ad angolo stretto, irritativo, strisciante, hanno contribuito ad aumentare la confusione sul suo inquadramento clinico-patogenetico-terapeutico.

Il glaucoma da chiusura angolare non è una sola entità clinica. La lettura di questa breve "nota a margine" di Michele risulta efficace e didattica; aiuterà a render più chiara questa condizione specie ai giovani oftalmologi.

Vincenzo Ramovecchi, con l'articolo "Colorazione XEN 45 con Trypan Blue: semplice ed efficace tecnica per migliorare la visualizzazione" ci inoltra sapientemente come lo Xen Gel Stent 45 (Allergan, Irvine, CA), tubo idrofilo di gelatina a base di collagene di 6 mm di lunghezza, possa essere un efficace impianto tra la camera anteriore e lo spazio sottocongiuntivale, consentendo il deflusso dell'umore acqueo, con un ottimo profilo di sicurezza. Device poco invasivo presenta, nella sua difficile visualizzazione durante l'intervento chirurgico, un punto debole. La semplice ed efficace tecnica di colorazione migliora la visualizzazione di tale dispositivo durante l'impianto intraoperatorio e lo rende maggiormente sicuro, chirurgicamente

più maneggevole.

L'esperienza di Vincenzo con migliaia di interventi sulle spalle lo pone sicuramente tra i maggiori esperti chirurghi in Italia non solo per il glaucoma. Grazie per il tuo prezioso contributo.

Amedeo Lucente si inoltra su un tema conosciuto della semeiotica retinica. L'articolo muove dall'esigenza di offrire un contributo sulle nuove acquisizioni fisiopatologiche della retina maculare specialmente ai giovani oftalmologi in formazione.

L'importanza crescente che stanno assumendo le cellule del Müller fornisce nuove chiavi di lettura in molte patologie al polo posteriore. La disamina della vasta letteratura presa in considerazione offre un proficuo terreno di consultazione e studio per affrontare, con maggiori conoscenze, le alterazioni cellulari che intervengono in area maculare, prodromi per le più fre-

quenti e temibili maculopatie quasi sempre non evidenziabili.

L'ampia disamina della letteratura consultata rende ogni articolo di Amedeo un oggetto di studio, di proficuo approfondimento. Il target seguito come sempre è spiegare, divulgare, rendere agevole il percorso formativo e di consulto per i giovani in formazione, e anche per colleghi più esperti e smaliziati che non smettono di approfondire temi sempre alla ribalta della ricerca. Il risultato sembra più che ragguardevole, di pregevole rilievo. La lettura scorrevole per il lessico elevato e forbito contribuisce a rendere l'articolo meritevole della vostra attenzione.

Buona lettura





LE INTERVISTE DI OFTALMOLOGIADOMANI.IT

a cura di Amedeo Lucente

Dopo tre anni d'interviste a colleghi importanti in lungo e in largo per la nostra penisola, continuiamo a incontrare e conoscere altri Oftalmologi, riferimento sicuro dell'eccellenza dell'Oculistica Italiana.

Dopo questi trascorsi, tra domande provocatorie, sempre affettuose, di palese vicinanza, e risposte sincere che hanno evidenziato uno spaccato umano a volte sconosciuto, con percorsi culturali e scientifici di sicuro pregio, la Rivista continua la conoscenza del mondo dell'Oftalmologia Italiana che conta, che fa scuola, che produce scientificamente. Avvicineremo nuovi colleghi testimoni del loro successo professionale e delle strutture pubbliche o private che dirigono.

La condivisione di esperienze e carriere di tanti leader irrobustisce lo spirito, specie dei giovani, nell'affrontare gli ostacoli che inevitabilmente incontreranno nel percorso professionale. Aspetti organizzativi e iter professionali tanto diversi sono emersi dai colloqui finora realizzati. I contatti sono stati sempre amichevoli, condivisi, a volte con toni affettuosi, incipit tutti distintivi del nostro agire, seguendo le originali ispirazioni e propositi dei fondatori della Rivista. Antonello Rapisarda ha condiviso questi percorsi fin dall'inizio e ora, con nuovi stimoli propulsivi e rinnovata forza d'idee, continua l'iniziale cammino intrapreso con brio speculativo e scientifico rivolto verso il futuro, con animo sempre indomito.

Spesso, nelle risposte degli intervistati, sono emersi aspetti, aneddoti, vicende, opportunità culturali del tutto personali, vissute con impegno e solerzia non comune. I loro racconti ci hanno condotto attraverso percorsi professionali mai scontati o troppo facili, con ascese ma anche inaspettate pause. Gli aspetti umani e il carattere dei protagonisti delle nostre interviste sono emersi prepotenti nelle pieghe delle loro risposte, con toni di partecipazione, espressioni sempre dirette, asciutte, mai affettate, con positivi riscontri dai nostri lettori.

E' questo il vero mondo dell'Oftalmologia Italiana: un panorama di professionalità variegato, propositivo, pronto al servizio verso la comunità, favorevole alla scienza, alla ricerca, aperto alle novità, animato da spirito critico e costruttivo, senza altre finalità se non la salute dei pazienti. Dagli intervistati mai arrendevolezza, mai alcuna intransigenza tranne che a favore dell'onestà intellettuale, qualità imprescindibile e inalienabile per un corretto e proficuo percorso di crescita condivisibile.

Le divisioni che stiamo vivendo in questo triste periodo della storia dell'Oftalmologia Italiana inevitabilmente indeboliscono tutti, aumentano le distanze, ostacolano il dialogo, sempre auspicabile, irrigidiscono le posizioni e le contrapposizioni, fanno scadere il dibattito nella ricerca della verità, specialmente tra professionisti di livello. Ogni intemperanza verbale o scritta dovrebbe, in ogni caso, essere sempre bandita. Se a volte nella foga della discussione si oltrepassano i limiti del decoro per irrimediabile veemenza oratoria, subito dopo, calmati gli animi, si chiede venia, si rettifica ogni scomposto atteggiamento, si rimodula il proprio dire nella sostanza e non solo nei toni. E' esperienza comune che ammettere e correggere un proprio errore diventa segno di rinnovata integrità culturale ed etica. Nessuna ragione, anche la più valida e documentata, può giustificare l'utilizzo d'invettive, ingiurie o tantomeno autorizza ad esternare personali maldicenze. I contrasti umani, specie tra persone di scienza che per anni hanno condiviso percorsi ed esperienze comuni, non possono scadere in riprovevole ripugna. Questa stagione che ha provocato danno all'immagine dell'Oftalmologia italiana deve finire. Un nuovo percorso di condivisione, personale e scientifico, pur con i necessari distinguo, deve necessariamente inaugurarsi.

L'Oftalmologia Italiana merita al più presto di voltare pagina, volare alto, continuare nel cammino etico e scientifico di elevato profilo finora percorso, anche rinnovando collaborazioni internazionali, nel massimo rispetto personale, e con lo stile che la nostra storia associativa impone a noi tutti.



Prof. Stefano Gandolfi

Direttore Oculistica Azienda Ospedaliera-Universitaria di Parma

► D: Per aprire un dialogo con i nostri lettori, vuole illustrarci nei punti essenziali i passaggi che hanno caratterizzato la sua brillante carriera fino a ricoprire nel 2003 la posizione di Direttore della struttura com-

pressa di Oculistica nell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma?

R: Come formazione, provengo dalle "scienze di base", essendomi laureato in Medicina e Chirurgia nel 1984 discutendo una tesi di onco-

logia sperimentale presso l'Istituto di Patologia Generale, qui a Parma. Ho integrato il percorso di specializzazione con soggiorni formativi in Germania, presso l'Università di Freiburg sotto la guida dei proff. Mackensen e Grehn, e in Inghilterra presso la University of East Anglia in Norwich, dove ho poi speso la Borsa "G.B. Bietti per la ricerca" nel 1989. Assunto nel 1990 come ricercatore qui a Parma, ho completato l'iter conseguendo la Cattedra come professore Ordinario di Malattie dell'Apparato Visivo, nel 2002. Dal 1 dicembre 2003, dirigo la Clinica Oculistica (ora detta "U.O.C. Oculistica") qui a Parma presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria.

► D: Era il 1766 quando la New Jersey Medical Society nasceva con lo scopo di "to form a program embracing all the matters of highest concern to the profession: regulation of practice; educational standards for apprentices; fee schedules; and a code of ethics". Fu la prima organizzazione medico-professionale dell'età moderna. In Italia circa 120.000 medici, un terzo della categoria, sono riuniti in quasi 300 società scientifiche. Lei è da non molto presidente della S.I.GLA. Quali orizzonti scientifici e di formazione intende sviluppare per i suoi sostenitori? E quali interscambi auspica tra le società oftalmologiche?

R: S.I.GLA. nasce come Glaucoma Regional Interactive Project che, nel suo nome, spiega già la propria mission: divulgazione e aggiornamento, sulla cultura del glaucoma, altamente interattivo fra le diverse professionalità, e con una valenza fortemente legata ai territori. In questo spirito, S.I.GLA. sta sviluppando attività formative rivolte a tutte le categorie coinvolte nella cura del malato di glaucoma: (a) il congresso annuale, momento di aggiornamento e di riflessione per tutta la comunità oftalmolo-

gica nazionale; (b) i Corsi Regionali, ad argomento unico rinnovato su base annuale, estesi su tutto il territorio nazionale, che vedono coinvolti gli specialisti ambulatoriali insieme ai loro referenti di 3° livello locali, sotto il coordinamento della S.I.GLA. nella figura dei delegati delle singole regioni; (c) il Campus "Costantino Bianchi", giunto ormai alla 5a edizione, fortemente voluto e doverosamente dedicato all'amico e collega Costantino Bianchi, che ci ha prematuramente lasciati 4 anni fa. Il campus costituisce una full-immersion di 3 giorni sul glaucoma dedicata a giovani neo-specialisti; (d) l'Academy Chirurgica, che prende avvio quest'anno e che, attraverso sessioni di live-surgery gestite in remoto, ha lo scopo di approfondire tematiche chirurgiche legate al glaucoma e a chirurgie oculari in pazienti glaucomatosi. Questo percorso prevede una integrazione con le attività formative pratiche di ESASO con cui S.I.GLA. ha iniziato un discorso molto promettente di partnership strategica; (e) partecipazione al portale Eyes-ON, che ha visto la luce giusto nel mese di ottobre, e che si propone come portale di accesso a "tutto quanto fa Occhio" sia per la comunità di addetti ai lavori, sia soprattutto per il cittadino/paziente. Se a questo aggiungiamo una partnership con l'Unione Italiana Ciechi e Ipovedenti nel promuovere iniziative di sensibilizzazione sul tema della disabilità visiva indotta dal glaucoma, nonché col gruppo parlamentare trasversale nato a tutela della vista, si vede come S.I.GLA. si pone come interlocutore, sulle tematiche legate al glaucoma, con ogni componente della società.

Sul piano delle interazioni sovrasocietarie, S.I.GLA. è partner regionale della World Glaucoma Association, del cui congresso, che si organizzerà nel 2023 a Roma, costituisce parte del comitato organizzatore locale.

Inoltre, S.I.GLA., nella persona sia del sottoscritto, ma anche di numerosi membri del Consiglio Direttivo e del Comitato Scientifico, partecipa alla "task force" per la periodica revisione e compilazione delle Linee Guida della European Glaucoma Society.

Tutto questo fa di S.I.GLA. un ambiente a fortissimo carattere inclusivo per chiunque sia interessato alle tematiche legate al glaucoma.

► D: Nel rituale del matrimonio greco-ortodosso, per suggellare con più forza il vincolo dell'unione sacramentale, oltre all'intreccio vicendevole delle corone di fiori sul capo, il sacerdote, subito dopo che gli sposi bevono il vino consacrato, rompe il calice, a conferma dell'inscindibilità ed inviolabilità del loro sacramento. La nostra iscrizione alla SOI era vissuta un po' come un rito sacro, come un inscindibile vincolo culturale e associativo. Nessuno pensava che la nostra comune casa potesse trovarci divisi, e mai nessuno immaginava tante disgreganti polemiche, tanti dilanianti umani contrasti. È solo un momento di deriva etica transitorio, una sbandata fuori controllo, o queste diatribe lasceranno un segno indelebile nel tempo? Ritourneremo ad essere una sola grande Società Scientifica, "amata" e condivisa da tutti gli oftalmologi italiani?

R: Qualcuno scrisse che "uccide più la penna della spada". Altri ci ricordano che "le parole pesano come macigni" e "come è difficile trovare l'alba dentro l'imbrunire". In questo contesto, si è scritto e detto troppo, e vedo molto difficile una "restitutio ad integrum" del nostro mondo. Tuttavia, anche un incendio o un fiume di lava, dopo la distruzione, lasciano un terreno fertile per la rigenerazione e la rinascita. Ecco, io credo che una rinascita del nostro mondo professionale sia non solo auspicabile, ma anche fattibile e, paradossalmente, resa ancora più promettente da quanto successo nel recen-

te passato. Di sicuro, sappiamo cosa non fare e quali errori non commettere. Inoltre, il patrimonio, culturale e professionale, delle nuove generazioni di oculisti, è un potenziale positivamente dirompente, e costituisce un tesoro di buone energie che chiedono solo un setting adeguato per essere concretizzate. Se mi si permette una metafora (... Sono pur sempre a radice emiliana anch'io ...) abbiamo un motore, costituito da tutta la nostra comunità professionale, molto potente che chiede sia un albero di distribuzione adeguato per scaricare tutta la potenza sulle ruote, sia sistemi di controllo e di guida sicura che liberino il veicolo dalla dipendenza (e dagli umori...) di chi è alla guida.

► D: Anche lei, come tanti leader oftalmologi, ha trascorso molti periodi della sua formazione all'estero. Ritiene che anche oggi ci sia la necessità di fellowship all'estero? Quali consigli darebbe ai giovani oftalmologi che vogliono intraprendere la carriera universitaria? È ancora percorribile il cammino accademico o è roba solo per prescelti, per figli di papà?

R: Partendo dall'ultima delle considerazioni: io sono, come si suol dire, "andato in cattedra" a 42 anni. Mamma era insegnante alle scuole elementari, con diploma universitario per insegnare agli oligofrenici. Papà era funzionario di banca. Come me, la maggioranza degli attuali cattedratici non è "figlio d'arte", per quanto mi piaccia poco l'idea che non si possa essere persone di valore assoluto se si è figli-di-papà. Personalmente, conosco neo-docenti universitari talmente bravi da poter tranquillamente "bagnare-il-becco" del genitore cattedratico. Detto questo, anche partendo dal mio esempio personale, credo sia molto utile uscire dall'ambiente in cui ci si è formati e confrontarsi con altre realtà, se possibile con lo spirito di andare "col blocchetto degli appunti", imparare come

sono stati risolti i problemi e, tornati a casa, vedere cosa è applicabile e fattibile a casa nostra. Se non si facilita un percorso di questo genere, la fellowship diventa non un momento di arricchimento per se e per il sistema, ma resta solo il primo step di una esistenza da "emigrante di lusso" e, in ultima analisi, l'ennesima perdita di capitale umano per il nostro paese. Il compito di persone che hanno un ruolo come il mio, credo sia quello di motivare il rientro e l'inserimento nel sistema di chi, con indiscusse e comprovate capacità, ha investito tempo, denaro e risorse umane per fare un passo avanti nella propria formazione professionale.

► D: Oltre l'angolo dell'Ateneo, delle attività accademiche, come vive un cattedratico? C'è ancora lo spazio ed il tempo per sé, si possono godere momenti gratificanti di vissuto personale? Come si riesce a non farsi sopraffare dalla professione completamente ed in ogni aspetto?

R: Credo che il primo step, per avere del tempo per se stessi, sia capire che il tempo è la nostra risorsa più preziosa e che non va sprecato. È qualcosa che si capisce solo con il passare degli anni, ed è giusto così. Detto questo, credo che la strategia migliore per potersi ritagliare momenti di vita gratificante extra professionale sia... averne una. Sento molti colleghi che vedono con terrore il momento della cosiddetta quiescenza, con la chiusura del sipario sulla propria vita lavorativa. Io, personalmente, dovrei salutare il sistema domani, probabilmente faticherei a trovare slot temporali per coltivare tutti i miei campi di interesse extra-professionale. Nel frattempo, avere la fortuna di poter contare su collaboratori preparati ed affidabili è, secondo me, la condizione indispensabile per delegare le varie responsabilità che competono ad un apicale nonché la

"conditio-sine-qua-non" per avere una vita extra professionale gratificante. Io ho il privilegio di poter contare su collaboratori così.

► D: Fece molto rumore nel 1959 l'affermazione di Charles Percy Snow, scienziato e scrittore, noto romanziere inglese degli anni Cinquanta, che denunciava l'avvenuta separazione tra "le due culture", quella scientifica e quella umanistica. Il recupero era visto come difficile; Snow dava infatti per scontato che la rottura fosse ormai definitiva. Primo Levi, a questa affermazione, rispose che si trattava di una "schisi innaturale, perché questa separazione non l'avevano conosciuta né Dante, né Galileo e neppure Empedocle, Leonardo, Cartesio, Goethe, Einstein, né gli anonimi costruttori delle cattedrali gotiche, né Michelangelo; né la conoscono i buoni artigiani d'oggi, né i fisici esitanti sull'orlo dell'inconoscibile". Esiste questa dicotomia? I medici spesso sono visti come professionisti "incolti". Condividi la massima latina: "docti rationem artis intelligunt, indocti voluptatem", per cui i dotti sono un po' dei privilegiati a comprendere le arti? E lei, che utilizza spesso le interlocuzioni latine nei suoi interventi, come la pensa in merito?

R: Domandona. Io vengo, come scuola secondaria, dagli studi classici e mi hanno insegnato a chiedermi il "perché" delle cose, non solo il "come" esse debbano essere messe in atto. Se accettiamo che in questo stia la differenza tra cultura umanistica e cultura techno-scientifica, allora concordo sul fatto che oggi ci sia una dicotomia che, in passato, non esisteva. Oggi ci si sofferma sempre di più sul dettaglio tecnico, e lo vediamo anche nei pazienti, che entrano nei nostri ambulatori con l'attenzione a canocchiale sul cosa gli verrà fatto e sul come ciò verrà fatto (punti su cui possono contare su un web pletorico e acritico), scotomizzando il

perché si arriva a certe scelte e le conseguenze che queste scelte hanno. Credo che la nostra sia sempre di più “arte e professione sanitaria”, mentre chi ci vive attorno (e vuole o speculare su o indottrinare la nostra figura) focalizza l’attenzione pubblica sulla professione. Per andare accanto ad un essere umano, ed entrare nella sua esistenza, è richiesto qualcosa di più di una (peraltro necessaria e indispensabile) “techne”. Pertanto, il background umanistico, se anche viene sbattuto fuori dalla porta, rientra prepotentemente dalla finestra.

► **D: Per dare un ampio ventaglio di autorevoli opinioni su un tema largamente sentito, non ultimo per importanza, le pongo la stessa domanda con cui ho deciso di terminare le mie interviste per Oftalmologia Domani. Il metodo di selezione scelto per l’ingresso alla Facoltà di Medicina e Chirurgia è quello giusto? E per entrare alle Scuole di Specializzazione? Si selezionano veramente i giovani migliori? Si rispet-**

tano le loro personali inclinazioni? Lei com’è messo con i quiz? Entrerebbe oggi in Medicina e Chirurgia? E alla Scuola di Specializzazione in Oftalmologia?

R: Premesso che, tornassi indietro, mi re-iscriverei a Medicina, e che rifarei la scelta professionale specialistica che ho fatto (per cui fare il medico, in generale, e l’oculista, in particolare, fa parte del mio “daimon”), dico sempre ai miei studenti che fare il medico è un privilegio perché ti toglie da qualunque dubbio esistenziale. Infatti, per quanto tu possa essere più o meno bravo, tu sai che, andando a dormire la sera, in quel preciso momento, esiste ALMENO un’altra persona che, GRAZIE A TE, va a dormire stando meglio di come si era svegliato quella stessa mattina. E non è poca cosa. Per cui, bisogna guadagnarsi questo privilegio.

Sulle questioni legate ai metodi di selezione e quant’altro... mi appello al V° emendamento e alla facoltà di non rispondere, se no finirei sotto processo...



Christopher A. Girkin è Presidente del Dipartimento di Oftalmologia dell'Università a Birmingham in Alabama e Direttore del Callahan Eye Hospital. Autore e coautore di oltre 160 articoli scientifici, il suo Istituto di ricerca è supportato da numerosi enti internazionali.

Il campo d'interesse scientifico del dottor Girkin è rivolto in particolar modo all'esplorazione dei meccanismi che predispongono lo sviluppo delle lesioni glaucomatose, in special modo in individui di origine africana.

Tali studi si avvalgono di misurazioni morfometriche e biomeccaniche sulla lamina cribrosa e sulla sclera posteriore, utilizzando tessuti di donatori umani post-mortem insieme all'imaging in vivo.

Best Doctors in America dal 2003 al 2016 s'interessa inoltre della gestione chirurgica del glaucoma nell'adulto, nell'infanzia e delle tecniche chirurgiche per la cataratta. Il suo Istituto ha ricevuto dal NIH, National Institutes of Health, un aumento fondi da \$ 1,8 milioni nel 2013 a oltre \$ 7,9 milioni nel 2017, oltre gli extra finanziamenti riconosciuti dal NEI, National Eye Institute, e da numerosi Enti e Fondazioni private per oltre \$15 milioni di dollari.



Dott. Christopher Girkin

EyeSight Foundation of Alabama Chair, UAB Callahan Eye Hospital - USA

D: *Carissimo dottor Christopher Girkin, lei è tra i "Best Doctors in America" e membro di molte prestigiose Società Scientifiche Internazionali. I suoi studi raccolgono milioni di dollari dal NIH National Institutes of Health, dalla UAB University of Alabama at Birmingham, oltre che da numerose fondazioni private. I suoi interessi spaziano dalla cataratta alla chirurgia pediatrica, dal glaucoma alla biomeccanica. Vuole riferire più in dettaglio ai nostri lettori le sue ricerche?*

R: *La mia ricerca primaria esplora i meccanismi alla base della maggiore predilezione a sviluppare lesioni glaucomatose in individui di origine africana, e indaga la morfometria della testa del nervo ottico come biomarker per predire lo sviluppo e la progressione della neuro-*

R: *Dear Dr. Christopher Girkin, you are recognized among the "Best Doctors in America", and member of many prestigious International Scientific and Medical Societies. Your studies raised millions of dollars from the NIH National Institutes of Health and numerous private foundations. Your interests range from cataracts to pediatric surgery, from glaucoma to biomechanics. Do you want to tell our readers about the research fields you are interested in?*

A: *My primary research explores the mechanisms underlying the greater predilection to develop glaucomatous injury in individuals of African ancestry and investigates the morphometry of the optic nerve head as a biomarker to predict the development and progression of*

patia ottica glaucomatosa.

In seguito alla mia specializzazione, ero motivato a tornare in Alabama per stabilire un programma di ricerca incentrato sulla determinazione delle cause della disparità sociale e il suo effetto sulla salute nella patologia del glaucoma, e per sviluppare strategie di rimedio. Questi programmi hanno compreso approcci di ricerca biologica, genetica, socioeconomica e comportamentale per affrontare la complessa relazione tra etnia e glaucoma e completare gli sforzi clinici e di sensibilizzazione in questo settore. Questi sforzi sono stati motivati dalle mie esperienze di crescita e formazione nel Sud degli Stati Uniti e dall'aver assistito in prima persona la discriminazione etnica che ha sviluppato e ha sostenuto la segregazione fisica e accesso alla salute all'interno di molte comunità lungo le demarcazioni etniche che sono alla base di tutte queste disparità legate alla salute.

► D: Quali sono i progetti in fase di sviluppo e i futuri obiettivi del centro che dirige? Le conoscenze biomeccaniche sul nervo ottico quali significative novità apporteranno nel management del glaucoma?

R: Il progetto su cui mi sto concentrando di più è il Living Eye Project. Questo programma unico consente nell'aver accesso a donatori di organi morti cerebralmente prima dell'approvvigionamento di organi per test biomeccanici e fisiologici nell'occhio vivente. Nel presente studio viene eseguito un esame oculare con biometria, seguito dalla quantificazione della testa del nervo ottico (optic nerve head; ONH) in vivo in risposta ai cambiamenti nella pressione oculare utilizzando lo Spectral Domain OCT.

In seguito all'approvvigionamento di organi, la rigidità strutturale della sclera viene misurata

glaucomatous optic neuropathy. I was motivated to return to Alabama to establish a research program focused on determining the causes of health disparities in glaucoma and to develop remediating strategies. These programs have encompassed biologic, genetic, socioeconomic and behavioral research approaches to address the complex relationship between race and glaucoma and compliment clinical and outreach efforts in this area. These efforts were motivated by my experiences growing up and training in the South and witnessing firsthand the systemic racism that has developed and has sustained the physical and culture segregation within many communities along racial lines that underly all of these health-related disparities.

► R: What projects are being developed in your center and your future objectives? What significant changes will scientific projects on the biomechanics of the optic nerve bring to the management of glaucoma?

A: The project I am focusing most on is the Living Eye Project. This unique program affords access to brain-dead organ donors prior to organ procurement for biomechanical and physiologic testing in the living human eye. In the current study, an ocular exam with biometry are performed, followed by the quantification of in-vivo optic nerve head (ONH) strain in response to changes in IOP using spectral domain optical coherence tomography. Following organ procurement, scleral structural stiffness is measured with laser electronic speckle pattern interferometry and ONH microstructure is quantified in digital 3D histologic episcopic reconstructions of the ONH. This work will establish the first link between scleral rigidity and ONH biomechanics. This work has been funded through the NEI, industry and foundation support

con l'interferometria laser Speckle e la microstruttura dell'ONH viene quantificata nelle ricostruzioni digitali 3D istologiche dell'ONH. Questo lavoro stabilirà il primo collegamento tra rigidità sclerale e biomeccanica ONH. Questo lavoro è stato finanziato attraverso il NEI, l'industria, e fondazioni locali e nazionali.

► D: Come è organizzata l'Oftalmologia in US? Come si diventa medici chirurghi e oftalmologi? Quali sono state le tappe principali del suo prestigioso percorso professionale? È necessario anche in US avere un "Maestro"?

R: Il percorso di carriera standard consiste nel completare una residenza di 3 anni in oftalmologia dopo un anno di tirocinio, il tutto ovviamente dopo aver completato una scuola medica accreditata. Non ci sono requisiti specifici oltre a questo. Tuttavia, molti leader accademici e la maggior parte dei ricercatori clinici hanno completato almeno un anno o più di formazione per borse di studio di sottospecialità.

► D: L'oftalmologia nel terzo millennio avrà sicuramente sviluppi solo in parte prevedibili; per alcuni versi potrebbe trovarci impreparati e in difficoltà. La chirurgia robotica e la telemedicina ne sono un esempio. Come vede il futuro dell'oftalmologia? Saremo ancora artefici del nostro futuro professionale?

R: Sento che è un momento molto emozionante in oftalmologia. L'espansione della tecnologia di esame automatizzato a distanza si sta evolvendo rapidamente. Attualmente negli Stati Uniti i modelli di rimborso sono restrittivi dell'implementazione diffusa di questi approcci più efficienti.

► D: Ai giovani medici che intendono intraprendere la strada dell'oftalmologia quale messaggio vorrebbe inviare? Il percorso per diventare

► R: How is Ophthalmology organized in the US and how do you become a surgeon ophthalmologist? What were the main stages of your prestigious career path? Is it also necessary in the US, like in Italy, to have and follow a "Maestro"?

A: The standard career path is to complete a 3-year residency in Ophthalmology following an internship year after completing an accredited medical school. There are no specific requirements beyond that. However, many academic leaders and most clinician scientist have completed a least a year or more of subspecialty fellowship training.

► R: Ophthalmology in the third millennium will certainly have partly predictable developments but, in some ways, could it find us unprepared and in difficulty? Robotic surgery, AI, and telemedicine are examples of this. How do you see the future of ophthalmology? Will we still be architects of our professional future?

A: I feel it is a very exciting time in ophthalmology. The expansion of remote automated examination technology is rapid in its evolution. While currently in the US the payment models are restrictive of widespread implementation of these more efficient approaches.

► R: What message would you like to send to young doctors who intend to take the path of ophthalmology? Is the path to becoming a "leader" always the same or are there new difficulties to face?

A: I think the path to leadership in the US is varied and more like Brownian movement, at least for me. I think the best leaders do not seek out leadership so I would not first seek to become a leader but first strive to become an outstanding clinician and surgeon. Additionally training in research and/or education should also be sought. Once this training is complete

“leader” è sempre lo stesso o ci sono nuove difficoltà da affrontare?

R: Penso che negli Stati Uniti il percorso alla “leadership” vari molto e sia poco lineare e più simile al movimento browniano; almeno così è stato per me.

Penso che i migliori leader non cerchino la leadership come intenzione primaria, quindi io non cercherei di diventare un leader come scelta a priori, ma mi sforzerei prima di diventare un clinico e un chirurgo rispettato. Inoltre, sarebbe auspicabile avere una formazione anche nel campo della ricerca e/o dell'istruzione. Una volta completata questa formazione, sarebbe quindi necessario trovare un'istituzione accademica che investa nello sviluppo del profilo accademico. A quel punto uno sarebbe su un'ottima strada per raggiungere i propri obiettivi.

Grazie per la sua disponibilità anche a nome del Direttore, della Redazione e di tutti i lettori di Oftalmologia Domani.

find an academic institution that is committed to faculty development, and you are on a good path to move towards your goals.

Thank you for your availability, and on behalf of the Director, the Editorial Team and all the readers of Ophthalmology Domani.



Bruno Falcomatà, Graziella Vaccaro, Livio Giulio Marco Franco

G.O.M. Azienda Ospedaliera "Bianchi, Melacrino, Morelli" Reggio Calabria



Il laser nel trattamento della CSC

Abstract: La corioretinopatia sierosa centrale (CSC) è una patologia retinica classicamente caratterizzata da un leakage focale dall'epitelio pigmentato con accumulo di fluido sottoretinico e sollevamento della retina neurosensoriale. Generalmente colpisce la popolazione maschile ed in età lavorativa (20-50 anni). L'attuale gestione della CSC va dalla osservazione, al trattamento laser, alla terapia fotodinamica, al trattamento intravitreale con anti-VEGF, alla terapia con antagonisti dei recettori mineralcorticoidi. Questa molteplicità di trattamenti fa intendere come non esista un generale consenso riguardo la scelta del più adeguato approccio terapeutico. Lo scopo di questo articolo è di valutare l'efficacia del trattamento laser della CSC in rapporto agli altri trattamenti.

Keywords: central serous chorioretinopathy; laser treatment; subthreshold laser

Introduzione

La CSC colpisce generalmente soggetti in età lavorativa prevalentemente di sesso maschile ed è considerata la quarta maggior causa di retinopatia [1]. I soggetti affetti si lamentano, dall'occhio interessato, di un annebbiamento visivo caratterizzato da uno scotoma centrale con metamorfopsie e/o micropsie, accompagnato da alterazioni della percezione dei colori e da un moderato shift ipermetropico [1-2]. Morfologicamente la CSC è caratterizzata da un sollevamento del neuroepitelio centrale per accumulo di fluido sottoretinico, accompagnato da un distacco e/o da rimaneggiamenti dell'epitelio pigmentato retinico (EPR).

L'angiografia retinica con fluoresceina (FAG) dimostra classicamente la presenza di un punto di perdita del colorante localizzato al di sotto del distacco del neuroepitelio (NSD: neurosen-

sory detachment). Meno frequentemente possono essere osservati più punti di perdita di colorante (leakage) o aree diffuse iperfluorescenti di rimaneggiamento dell'EPR [3-5] (Fig. 1).

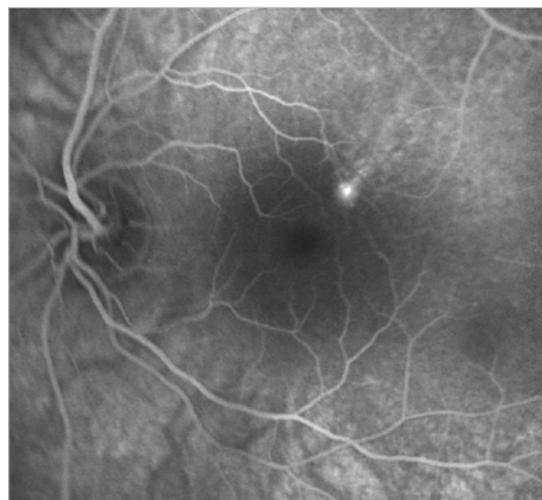


Figura 1 - FAG: area centrale di ipofluorescenza per effetto maschera del fluido sottoretinico, punto di leakage, che si evidenzia nella fase venosa, con area di rimaneggiamento dell'EPR.

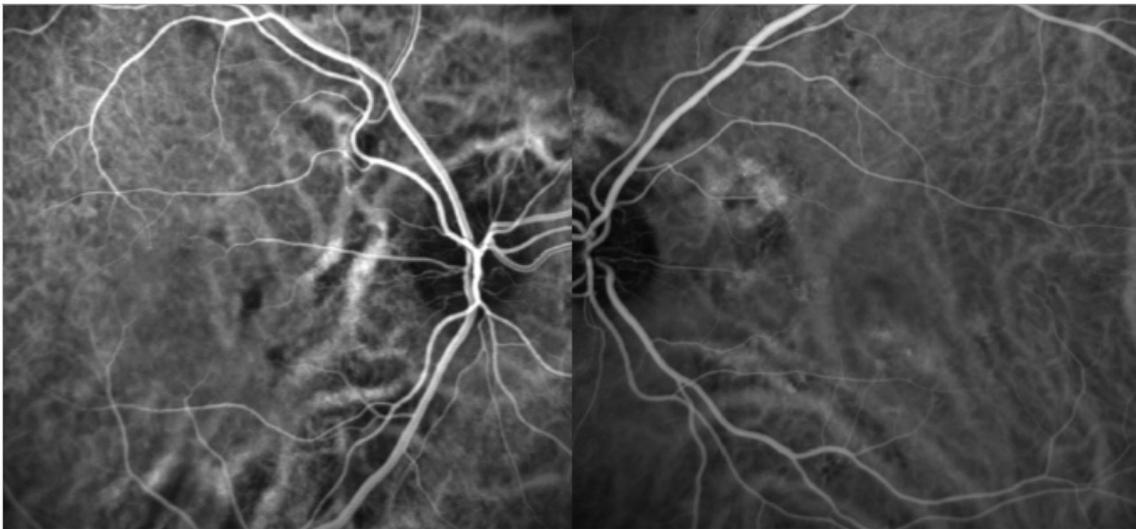


Figura 2 - ICG-A fasi precoci: difetti di perfusione coroideale e vasi venosi dilatati.



Figura 3 - ICG-A fasi tardive: aree di iperfluorescenza più diffuse che nella angiografia retinica con fluoresceina.

L'angiografia con verde di indocianina (ICG-A) permette la visualizzazione della vascolarizzazione coroideale e rileva, nella sua fase precoce, un ritardato riempimento delle arterie e della coriocapillare e, nelle fasi successive, un'evidente dilatazione dei grossi rami venosi, che conferma una stasi venosa ed una iperpermeabilità vascolare della coroide [6-8] (Fig 2-3).

L'esame OCT consente una dettagliata valutazione delle alterazioni dello strato dei fotorecettori e dell'EPR, come la presenza di un allungamento del segmento esterno dei fotorecettori (OS) all'interno dell'area di fluido sottoretinico che solleva il neuroepitelio, od anche di pic-

coli distacchi dell'EPR con ipertrofie ed atrofie dell'EPR, ed un ispessimento della coroide a livello dei grossi vasi coroideali [9-10] (Fig. 4).

Sebbene un singolo episodio di CSC acuto si risolva generalmente nel giro di 3-4 mesi [11-12], il fluido sottoretinico può riapparire nel 30-50% dei casi entro 12 mesi dal primo episodio e poi risolversi ancora spontaneamente (13). Nelle forme croniche di CSC (cCSC) il fluido sottoretinico persiste per più di 4 mesi ed è associato ad ampie aree di rimaneggiamento e scompenso dell'EPR ed a sindrome gravitazionale [14]. La persistenza di fluido sottoretinico è associata ad un progressivo deterioramento delle funzioni

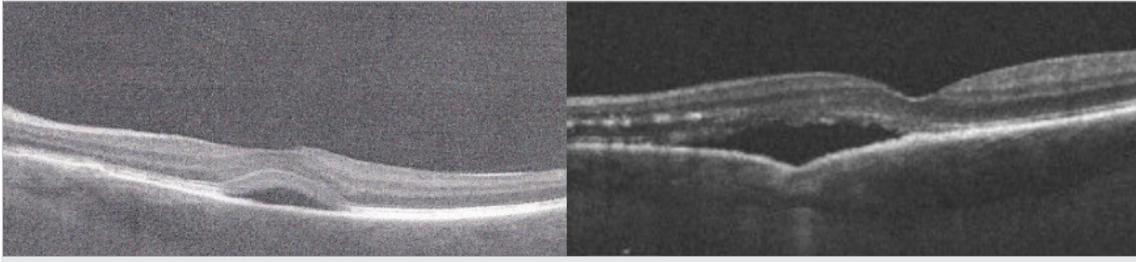


Figura 4 - OCT: sollevamento del neuroepitelio, allungamento del segmento OS, distrofie del EPR, invaginamento corioideale, pachicoroide.

dell'EPR con progressivo danno dei fotorecettori e conseguente riduzione visiva [2, 13,15].

Un'alterazione della funzione dell'EPR ed un aumento della permeabilità dei vasi coroideali sembra giochino un ruolo decisivo nell'accumulo di fluido sottoretinico. L'EPR è la sede della barriera ematoretinica esterna e nella CSC acuta il punto di leakage, che si osserva all'esame angiografico con fluoresceina, è considerato il sito del flusso di fluido che va dalla coroide allo spazio sottoretinico (16). Nella CSC cronica le aree di diffusa alterazione dell'EPR, che si osservano all'esame in autofluorescenza del fondo oculare ed all'esame angiografico con fluoresceina, spiegano l'indebolimento della barriera ematoretinica esterna e della funzione di pompa responsabili dell'accumulo di fluido sottoretinico [11, 14, 16]. L'eziopatogenesi di questa malfunzione dell'EPR non è ancora ben chiara. L'EPR può essere danneggiato da un aumento della pressione idrostatica nel compartimento coroideale causato da fattori infiammatori ed ischemici o da alterazioni ormonali. L'aumento della pressione idrostatica coroideale sarebbe tale da vincere la forza della barriera ematoretinica dell'EPR e portare ad un progressivo accumulo di fluido sottoretinico [10, 17].

Molti fattori contribuiscono alla manifestazione di una CSC. L'associazione di una personalità di tipo A con la manifestazione di una CSC è stata riportata diverse volte; una alterazione dell'equilibrio tra attività autonoma simpatica

e parasimpatica è stata descritta come causa di una possibile alterata regolazione del flusso coroideale da parte del sistema nervoso autonomo. Molto importante è poi il ruolo dei corticosteroidi; qualunque sia la via di somministrazione, gli steroidi sono stati associati ad un aumento in termini di comparsa, persistenza, recidiva e peggioramento delle manifestazioni cliniche associate alla CSC. Infine anche l'ipertensione e patologie cardiovascolari sono risultate frequentemente associate alla CSC, suggerendo che disfunzioni vascolari di più varia natura sono probabilmente responsabili delle alterazioni del flusso coroideale descritto nella CSC [18-19].

Sebbene non ci sia un generale consenso riguardo il trattamento più appropriato della CSC, diversi approcci sono utilizzati come l'osservazione, i diuretici, i trattamenti laser, la terapia fotodinamica (PDT), la terapia intravitreale con anti-VEGF e la terapia con antagonisti dei recettori mineralcorticoidi.

Il trattamento ideale dovrebbe essere capace di ottenere il riassorbimento del fluido sottoretinico, la correzione delle alterazioni legata alla iperpermeabilità vascolare coroideale, la restaurazione dell'integrità dello strato fotorecettoriale e dell'EPR. Il trattamento laser agisce principalmente sull'EPR, in particolare è la sua stimolazione termica che porta al reintegro della barriera ematoretinica, alla regolazione dei fattori di crescita, inclusi i fattori di permeabili-

tà, ed alla attivazione delle heat shock proteins (HSP). In particolare il trattamento laser della CSC può essere suddiviso in due tipi di trattamento: fotocoagulativo e sottosoglia/micropulsato. Lo scopo di questo articolo è di fornire una informazione sullo stato dell'arte del trattamento laser della CSC e, per quanto possibile, di confrontarlo con gli altri trattamenti.

Trattamento laser fotocoagulativo

La fotocoagulazione laser dei punti di perdita di colorante mostrati dall'angiografia a fluorescenza è stato il primo trattamento a dimostrarsi efficace nella gestione della CSC, in particolare della sua forma acuta. Il laser si esegue applicando da uno a tre spots delle dimensioni di 100 - 200 μ sul punto di diffusione di colorante, evidenziato alla FAG, fino ad ottenere un moderato sbiancamento. Il laser focalizzato sul punto di perdita a livello dell'EPR produce la fotocoagulazione e chiusura di tale punto. Modelli sperimentali mostrano che l'effetto riparativo viene dalle cellule dell'EPR adiacenti che migrano verso il punto fotocoagulato e così ripristinano la funzione di pompa dell'EPR dunque la barriera emoretinica. [20]. Studi controllati che hanno comparato la fotocoagulazione laser alla semplice osservazione, od a sham laser, hanno dimostrato una maggiore e più rapida risoluzione del NSD ottenuta dopo in media 8-10 settimane [21]. Il trattamento fotocoagulativo laser del punto di perdita pur essendo efficace nell'indurre il riassorbimento del fluido sottoretinico, produce però una cicatrice atrofica nel punto trattato che con il tempo tende ad ingrandirsi specialmente verso l'area maculare, se il trattamento è eseguito nelle sue vicinanze. Il trattamento fotocoagulativo laser del punto di perdita è indicato dunque per trattamenti extramaculari, quando cioè i punti individuati di leakage sono distanti più di 500 μ dalla fovea [21-22].

Subthreshold Micropulse Laser Treatment (SMLT)

Il concetto fondamentale è che la fotocoagulazione non ha mai dimostrato di essere l'indispensabile pre-requisito affinché il trattamento laser sia efficace ed inoltre è la sola causa di danno iatrogeno e delle complicazioni del trattamento laser. L'ipotesi è che l'effetto curativo del laser sia, non nella distruzione del tessuto, ma nella sua interazione termica che causa modificazioni biochimiche e fisiologiche nei tessuti trattati [23].

Il concetto di base del SMLT è di raggiungere una interazione termica efficace senza arrivare all'effetto fotocoagulativo e ciò si ottiene con un accurato controllo degli effetti termici. Il SMLT ottiene il controllo degli effetti termici dividendo un singolo impulso (envelope), in una sequenza di microimpulsi laser on separati da stati di laser off. Un esempio pratico di un tipico trattamento SMLT è il seguente: ogni singolo impulso di 200ms (envelope) viene diviso in 100 microimpulsi di 2 ms ognuno (periodo), se si applica un duty cycle del 5%, ogni periodo consiste di 0.1 ms di emissione laser (laser on) e di 1.9 ms di non emissione (laser off).

Questa sequenza intermittente di microimpulsioni aumenta ogni volta la temperatura delle cellule target dell'EPR in maniera sufficiente a denaturare una frazione delle proteine intracellulari ed il tempo off permette di mantenere la temperatura raggiunta al di sotto della soglia di morte cellulare. Secondo l'ipotesi di funzionamento del SMLT il danno provocato così dall'applicazione laser, senza produrre la morte cellulare, è la soglia di stress che attiva i meccanismi biologici di riparazione cellulare.

Il SMLT come il trattamento laser fotocoagulativo agisce a livello dell'EPR, ma il suo vantaggio è di attivare, tramite le HSP, la riparazione cellulare delle stesse cellule target che ripristinano

così la barriera ematoretinica. Un ulteriore vantaggio del SMLT è che essendo un trattamento non letale può essere fatto anche in prossimità della fovea od addirittura in sede transfoveale, e se necessario possono essere eseguite sessioni multiple nella stessa area [23-25].

Verma et al. [26] hanno comparato, in un trial clinico randomizzato, l'efficacia del trattamento micropulsato con laser a diodo (810nm) con il trattamento fotocoagulativo standard con argon laser. Lo studio riguardava pazienti con CSC acuta con sintomatologia inferiore ad 8 giorni e con un singolo punto di perdita. Il trattamento micropulsato con laser a diodo si è dimostrato un trattamento migliore rispetto al trattamento fotocoagulativo standard con argon laser in termini di velocità di recupero visivo e sensibilità al contrasto.

Molti altri studi hanno supportato l'evidenza dell'efficacia del SMLT nel ridurre il distacco del neuroepitelio nella CSC sia acuta che cronica [27-34]. Purtroppo la comparazione di tali studi è molto difficile per la estrema varietà dei criteri di inclusione, del tipo di laser utilizzato (diodo 810 nm o giallo 577 nm), dei parametri laser utilizzati (diametro, potenza, duty cycle e durata dell'impulso), e dell'area di applicazione degli spots (leaking points e aree di diffuso leakage, con o senza NSD con e senza risparmio, foveale, etc). È necessario dunque che La SMLT sia studiata con trials prospettici, randomizzati e controllati, con ben definiti criteri di inclusione e strategie di trattamento.

Una systematic review [35] ha preso in considerazione i 5 più importanti studi sul trattamento SMLT della CSC con un follow-up di almeno 12 mesi [30-34]. Negli occhi trattati con SMLT la best-corrected visual acuity (BCVA) migliorava significativamente in tutti gli studi con una risoluzione del NSD nel 67-100% dei pazienti che nella maggior parte dei casi si otteneva già

dopo 1 mese dal trattamento. Come da protocollo, in caso di ricorrenza o persistenza di NSD, il trattamento con SMLT veniva ripetuto per un numero medio di trattamenti che variava da 1 a 2,5. Indipendentemente dal tipo di laser utilizzato 577 o 810 nm, nessun danno retinico (cicatrice laser) o complicazione legata al trattamento (pucker maculare o CNV) è stata osservata nel periodo di follow-up.

Nonostante questi risultati estremamente positivi, anche in questi studi i protocolli di settaggio e di trattamento della CSC con SMLT sono estremamente variabili, per cui non è possibile individuare una tecnica di trattamento che effettivamente sia più adeguata delle altre. In ogni caso il SMLT sembra poter offrire una grande duttilità nelle procedure di trattamento e questo permette di adattarsi ai difficili contesti di questa patologia retinica con relativa sicurezza, anche nei trattamenti centrali che coinvolgono la fovea. Infine l'efficacia e l'assenza di ogni tipo di complicazione legata al trattamento, anche negli studi con follow-up più lungo, lo rendono un approccio terapeutico consigliabile anche in considerazione del decorso cronico della CSC e delle sue potenziali riacutizzazioni.

SMLT: Comparazione con altri trattamenti

La terapia fotodinamica con verteporfina (PDT) è utilizzata nel trattamento della CSC. In breve nella PDT la verteporfina, sostanza fotosensibilizzante, viene somministrata endovena per 10 minuti e dopo altri 5 minuti (periodo di diffusione) viene attivata, nell'area di trattamento, dall'irradiazione di un laser a diodo non termico della lunghezza d'onda di 689 nm, questo porta alla formazione di ossigeno reattivo capace di indurre stress ossidativi e morte cellulare con secondario danno vascolare. E' stato ipotizzato che la PDT provochi un danno diretto dell'endotelio della coriocapillare con conseguente oc-

clusione dei vasi della coriocapillare che induce una ipoperfusione ed una riduzione della congestione e della permeabilità corioideale [36-37]. In letteratura tre recenti studi retrospettivi hanno paragonato l'efficacia del SMLT a 577 nm con half-fluence PDT or half-dose PDT [38-40]. I risultati in termini di miglioramento di acuità visiva e risoluzione del NSD erano simili tra PDT e SMLT, nonostante i differenti protocolli per la definizione dell'area da trattare con SMLT. I parametri di settaggio laser erano invece, in questi studi, quasi sovrapponibili, con diametro dello spot tra 100 e 200 µm, durata di 200 ms con duty cycle 5%, e potenza selezionata provando il minimo sbiancamento in area sana e poi riducendola del 50%.

L'efficacia del SMLT e della half-dose PDT nella CSC è stata valutata anche in 3 trials clinici prospettici e randomizzati ma con corto follow-up. *Ho et al.* [41] hanno valutato i dati di 33 pazienti affetti da CSC cronica ed equamente divisi in un gruppo trattato con SMLT ed un altro trattato con HD-PDT con un follow-up di 6 mesi. Tutte e due i gruppi di trattamento hanno mostrato un significativo miglioramento della BCVA e della central retinal thickness (CRT), nessun dato veniva fornito sul numero di risoluzioni complete del NSD e sull'eventuale numero di recidive. Sulla stessa linea era lo studio di *Kretz et al.* con un follow-up di 4 mesi [42].

Il trial PLACE rappresenta il più grande studio multicentrico randomizzato che ha paragonato l'efficacia del HD-PDT e del SMLT in un follow-up di 6-8 mesi [43]. 80 pazienti sono stati divisi in due gruppi di trattamento, uno trattato con half-dose PDT ed il secondo trattato con SMLT.

Al controllo finale entrambi i gruppi hanno mostrato un miglioramento nella BCVA e nel NEI-VFQ25 che risultava equivalente nei 2 gruppi. Dal punto di vista anatomico il gruppo HD-PDT mostrava una percentuale più alta di comple-

te risoluzioni del NSD rispetto al gruppo SMLT (67.2% versus 28.8%) e un più significativo incremento della sensibilità maculare. Si sono registrate nel follow-up recidive nel 5% dei pazienti trattati con half-dose PDT e nell'1,3% dei pazienti trattati con SMLT. Nessuna complicazione dovuta al trattamento si è registrata nei 2 gruppi. Vista la significativamente più alta percentuale di pazienti che otteneva una risoluzione del SRD ed un miglioramento funzionale, gli autori hanno concluso che la HD-PDT è superiore al SMLT nel trattamento della CSC.

Dopo la pubblicazione dei dati però il PLACE trial è stato oggetto di molte critiche perchè la metodologia usata per l'applicazione del SMLT non è stata considerata appropriata [44-45]. L'International Retinal Laser Society ha recentemente stilato semplici linee guida per ottimizzare l'applicazione del SMLT [46], specificando chiaramente che è necessario un trattamento che copra l'intera area maculare estesa tra le arcate vascolari con spots di laser contigui (trattamento panmaculare) per evitare ogni possibilità di undertreatment. Un clinical trial è attualmente in corso (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04410861) per valutare l'efficacia del trattamento panmaculare con SMLT nella CSC.

Recente è l'uso di eplerenone o spironolattone nel trattamento della CSC. Nella complessa e multifattoriale patogenesi della CSC un ruolo importante ha assunto recentemente l'ipotesi di una aumentata sensibilità del circolo corioideale all'azione dei mineralcorticoidi ed in molti studi è stata suggerita l'efficacia del trattamento con spironolattone o eplerenone della CSC cronica. Esiste un solo studio clinico di tipo retrospettivo che compara l'efficacia dell'eplerenone e del SMLT in un gruppo di 48 occhi con CSC cronica [47]. In questo studio, nel gruppo di pazienti trattato con eplerenone questo veniva somministrato alla dose di 25 mg al giorno per

un mese e poi di 50 mg al giorno per 3 mesi. Per il gruppo SMLT veniva usato un laser 577nm e veniva trattata ogni area di iperpermeabilità coroideale, ogni punto di perdita e ogni zona di scompenso dell'EPR con i seguenti parametri: 5% di duty cycle, 200 ms, 100m di spot. Dopo un follow up medio di otto mesi per il gruppo SMLT e di 4 mesi e mezzo per quello trattato con eplerenone, una completa risoluzione del NSD veniva ottenuta nel 42.8% degli occhi trattati con SMLT e nel 20 % di quelli trattati con eplerenone; un lieve miglioramento della BCVA di 0.14 LogMar nel gruppo SMLT ed un leggero peggioramento di 0.05 LogMar negli occhi trattati con eplerenone. La conclusione degli autori di una sostanziale equivalenza di efficacia dei due trattamenti risulta sicuramente opinabile e certamente il breve follow-up di studio degli occhi trattati con eplerenone non permette un'adeguata valutazione della proporzione di successo nella risoluzione del NSD da comparare al gruppo trattato con SMLT.

La terapia intravitreale con anti-VEGF è stata utilizzata anche nella CSC non complicata da membrana neovascolare coroideale [48]. Sebbene non ci sia evidenza che la CSC sia accompagnata da un alto titolo intravitreale di VEGF, molti autori ipotizzano che l'uso di terapia intravitreale con anti-VEGF potrebbe regolarizzare l'iperpermeabilità dei vasi coroideali che caratterizza la CSC. *Koss et al.* hanno comparato l'efficacia del Bevacizumab intravitreale con il SMLT in uno studio prospettico, randomizzato e controllato con follow-up di 10 mesi [49]. Un totale di 52 occhi venivano randomizzati in 3 gruppi, uno (16 occhi) trattato con SMLT, il secondo (10 occhi) trattato con bevacizumab, ed il terzo (26 occhi) nel gruppo di controllo non trattato. Al termine dello studio il gruppo trattato con SMLT mostrava un aumento medio di BCVA di 6 lettere, negli altri 2 gruppi si aveva una ridu-

zione media di 1 lettera (bevacizumab group) e di 2 lettere (control group). Infine gli autori non hanno valutato la percentuale di risoluzione del NSD ma l'entità del leakage residuo. In dettaglio alla fine dello studio il leakage residuava in maniera significativa solo nel 12,5% degli occhi trattati con SMLT, mentre era del 60% nel gruppo trattato con Bevacizumab e del 92% nel gruppo di controllo.

Conclusioni

Il trattamento laser della CSC si è dimostrato efficace nel trattamento della CSC sia se usato come trattamento fotocoagulativo che come SMLT non recante danni al tessuto retinico. I due trattamenti hanno range di applicazione diversi, più limitato il trattamento fotocoagulativo laser alle forme di CSC, in particolare acute, la cui genesi è riconosciuta in ben individuati punti di leakage distanti oltre 500µ dalla fovea, esteso invece a tutte le altre forme il SMLT a meno che non ci sia già una atrofia dell'EPR.

Recentemente una evoluzione del trattamento laser SMLT si sta avendo con una nuova classe di laser chiamata "selective retinal laser treatments" (SRT). Sono laser che agiscono con impulsi singoli o micropulsati della durata di microsecondi o nanosecondi focalizzati sull'EPR le cui cellule ricevono un impulso tramite un danno diretto dei loro melanosomi che assorbono preferenzialmente la radiazione laser. Il danno provocato induce l'attivazione dei geni ECM che inducono la produzione dei fattori di guarigione e che sono responsabili dell'effetto terapeutico del trattamento [50-52]. È essenziale, per qualsiasi laser sottosoglia individuare parametri laser che non causino danni ai tessuti ma che siano sufficienti ad avere un effetto terapeutico. Questi nuovi laser sono integrati con un detector capace di riconoscere e riprodurre il segnale optoacustico dato dall'espansione di microbolle

all'interno delle cellule EPR target che sono il segnale dell'ottenuto danno cellulare. Il segnale optoacustico rilevato proverebbe il danno non visibile causato da ogni singolo impulso laser sulle cellule dell'EPR target e costituirebbe l'endpoint del trattamento [50].

Il trattamento laser della CSC si è evoluto nel tempo dall'uso dei laser fotocoagulativi convenzionali al SMLT e agli ultimi laser selettivi sotto-

soglia che risparmiano il tessuto retinico. Infine il SMLT ha dimostrato in letteratura e nell'uso pratico di avere una efficacia quattomeno equivalente ed in molti casi superiore a quella degli altri trattamenti attualmente in uso. La sua versatilità d'uso e la sua ripetibilità senza significativi rischi di danno tessutale o di degenerazione atrofica la rendono una opzione di prima scelta nel trattamento della CSC.

REFERENCES

1. Gass JD: Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. *Am J Ophthalmol* 1967;63(suppl):1-139
2. Wang M, Munch IC, Hasler PW, Prunte C, Larsen M: Central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol* 2008;86:126-145.
3. Yannuzzi LA, Freund KB, Goldbaum M, Scassellati-Sforzolini B, Guyer DR, Spaide RF, Maberley D, Wong DWK, Slakter JS, Sorenson JA, Fisher YL, Orlock DA: Polypoidal choroidal vasculopathy masquerading as central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2000;107:767-777.
4. Burumcek E, Mudun A, Karacorlu S, Arslan MO: Laser photocoagulation for persistent central serous retinopathy: results of longterm follow-up. *Ophthalmology* 1997;104: 616-622.
5. Yamada K, Hayasaka S, Setogawa T: Fluoresceinangiographic patterns in patients with central serous chorioretinopathy at the initial visit. *Ophthalmologica* 1992;205:69-76
6. Piccolino FC, Borgia L: Central serous chorioretinopathy and indocyanine green angiography. *Retina* 1994;14:231-242.
7. Piccolino FC, Borgia L, Zinicola E, Zingirian M: Indocyanine green angiographic findings in central serous chorioretinopathy. *Eye* 1995; 9:324-332.
8. Spaide RF, Hall L, Haas A, et al: Indocyanine green videoangiography of older patients with central serous chorioretinopathy. *Retina* 1996;16:203-213.
9. Ferrara D, Mohler KJ, Waheed N, Adhi M, Liu JJ, Grulkowski I, Kraus MF, Baumal C, Hornegger J, Fujimoto JG, Duker JS: En face enhanced depth swept-source optical coherence tomography features of chronic central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2014;121:719-726
10. Yannuzzi LA: Central serous chorioretinopathy: a personal perspective. *Am J Ophthalmol* 2010;149:361-363.
11. Gilbert CM, Owens SL, Smith PD, Fine SL: Long-term follow-up of central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* 1984; 68: 815-820
12. Loo RH, Scott IU, Flynn HW Jr, Gass JD, Murray TG, Lewis ML, Rosenfeld PJ, Smiddy WE: Factors associated with reduced visual acuity during long-term follow-up of patients with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2002;22:19-24
13. Levine R, Brucker AJ, Robinson F: Long-term follow-up of idiopathic central serous chorioretinopathy by fluorescein angiography. *Ophthalmology* 1989;96:854-859
14. Negi A, Marmor MF: Experimental serous retinal detachment and focal pigment epithelial damage. *Arch Ophthalmol* 1984;102:445- 449.
15. Bujarborua D: Long-term follow-up of idiopathic central serous chorioretinopathy without laser. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79: 417-421
16. Benjamin Nicholson et al. *Surv Ophthalmol.* 2013 March ; 58(2): 103-126
17. Daruich A, Matet A, Dirani A, Bousquet E, Zhao M, Farman N, Jaisser F, Behar-Cohen F: Central serous chorioretinopathy: recent findings and new physiopathology hypothesis. *Prog Retin Eye Res* 2015;48:82-118
18. Haimovic R. et al. *Ophthalmology* 2003, 110:698-703,
19. Bouzas EA et al. *Surv Ophthalmol.*2002,47:431-448
20. Leaver P, Williams C: Argon laser photocoagulation in the treatment of central serous retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1979;63:674- 677
21. Lim JW, Kang SW, Kim Y-T, Chung SE, Lee SW: Comparative study of patients with central serous chorioretinopathy undergoing focal laser photocoagulation or photodynamic therapy. *Br J Ophthalmol* 2011;95: 514-517.

22. Leaver, P.; Williams, C. Argon laser photocoagulation in the treatment of central serous retinopathy. *Br. J. Ophthalmol.* 1979, 63, 674–677.
23. Yu, AK; Merrill, KD; Truong, SN; Forward, KM; Morse, LS; Telander, DG. *IOVS* 2013;54:2216-24
24. Ogata N, Tombran-Tink J, Jo N, Mrazek D, Matsumura M. *Am J Ophthalmol* 2001;132:427-9.
25. Binz, N, Graham, CE, Simpson, K, Lai, YK, Shen, WY, Lai, CM, Speed, TP, Rakoczy, PE. *FASEB J* 2006;20:383-5.
26. Verma L, Sinha R, Venkatesh P, Tewari HK: Comparative evaluation of diode laser versus argon laser photocoagulation in patients with central serous retinopathy: a pilot, randomized controlled trial [ISRCTN84128484]. *BMC Ophthalmol* 2004;4:15
27. Yadav, N.K.; Jayadev, C.; Mohan, A.; Vijayan, P.; Battu, R.; Dabir, S.; Shetty, B.; Shetty, R. Subthreshold micropulse yellow laser (577 nm) in chronic central serous chorioretinopathy: Safety profile and treatment outcome. *Eye* 2015, 29, 258–264.
28. Chen, S.N.; Hwang, J.F.; Tseng, L.F.; Lin, C.J. Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of chronic central serous chorioretinopathy with juxtafoveal leakage. *Ophthalmology* 2008, 115, 2229–2234.
29. Scholz, P.; Ersoy, L.; Boon, C.J.; Fauser, S. Subthreshold micropulse laser (577 nm) treatment in chronic central serous chorioretinopathy. *Ophthalmologica* 2015, 234, 189–194.
30. Lanzetta, P.; Furlan, F.; Morgante, L.; Veritti, D.; Bandello, F. Nonvisible subthreshold micropulse diode laser (810 nm) treatment of central serous chorioretinopathy: A pilot study. *Eur. J. Ophthalmol.* 2008, 18, 934–940.
31. Kim, J.Y.; Park, H.S.; Kim, S.Y. Short-term efficacy of subthreshold micropulse yellow laser (577 nm) photocoagulation for chronic central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2015, 253, 2129–2135.
32. Luttrull, J.K. Low-intensity/high-density subthreshold diode micropulse laser for central serous chorioretinopathy. *Retina* 2016, 36, 1658–1663.
33. Işık, M.U.; Değirmenci, M.F.K.; Sağlık, A. Efficacy of the subthreshold micropulse yellow wavelength laser photostimulation in the treatment of chronic central serous chorioretinopathy. *Int. J. Ophthalmol.* 2020, 13, 1404–1410.
34. Arsan, A.; Kanar, H.S.; Sonmez, A. Visual outcomes and anatomic changes after sub-threshold micropulse yellow laser (577 nm) treatment for chronic central serous chorioretinopathy: Long-term follow-up. *Eye (Lond)* 2018, 32, 726–733
35. Battaglia Parodi M et al. *Pharmaceuticals* 2020, 13, 359;
36. Battaglia Parodi M, Da Pozzo S, Ravalico G: Photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2003;23:235– 237
37. Yannuzzi LA, Slakter JS, Gross NE, Spaide RF, Costa D, Huang SJ, Klancnik JM Jr, Aizman A: Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Retina* 2003;23:288–298
38. Scholz, P.; Altay, L.; Fauser, S. Comparison of subthreshold micropulse laser (577 nm) treatment and half-dose photodynamic therapy in patients with chronic central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond)* 2016, 30, 1371–1377.
39. Özmert, E.; Demirel, S.; Yanik, Ö.; Batioğlu, F. Low-Fluence Photodynamic Therapy versus Subthreshold Micropulse Yellow Wavelength Laser in the Treatment of Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *J. Ophthalmol.* 2016, 2016, 3513794.
40. Roca, J.A.; Wu, L.; Fromow-Guerra, J.; Rodríguez, F.J.; Berrocal, M.H.; Rojas, S.; Lima, L.H.; Gallego-Pinazo, R.; Chhablani, J.; Arevalo, J.F.; et al. Yellow (577 nm) micropulse laser versus half-dose verteporfin photodynamic therapy in eyes with chronic central serous chorioretinopathy: Results of the Pan-American Collaborative Retina Study (PACORES) Group. *Br. J. Ophthalmol.* 2018, 102, 1696–1700.
41. Ho, M.; Lai, F.H.P.; Ng, D.S.C.; Lu, L.P.L.; Chen, L.J.; Mak, A.C.Y.; Yip, Y.; Cheung, C.; Young, A.L.; Brelen, M. Analysis of choriocapillary perfusion and choroidal layer changes in patients with chronic central serous chorioretinopathy randomised to micropulse laser or photodynamic therapy. *Br. J. Ophthalmol.* 2020, Epub ahead of print, doi:10.1136/bjophthalmol-2020-316076.
42. Kretz, F.T.; Beger, I.; Koch, F.; Nowomiejska, K.; Auffarth, G.U.; Koss, M.J. Randomized Clinical Trial to Compare Micropulse Photocoagulation Versus Half-dose Verteporfin Photodynamic Therapy in the Treatment of Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retin.* 2015, 46, 837–843, doi:10.3928/23258160-20150909-08.
43. Van Dijk, E.H.; Fauser, S.; Breukink, M.B.; Blanco-Garavito, R.; Groenewoud, J.M.; Keunen, J.E.; Peters, P.J.; Dijkman, G.; Souied, E.H.; MacLaren, R.E.; et al. Half-dose photodynamic therapy versus high-density subthreshold micropulse laser treatment in patients with chronic central serous chorioretinopathy: The PLACE trial. *Ophthalmology* 2018, 125, 1547–1555.
44. Battaglia Parodi, M.; Iacono, P. Re: Van Dijk et al.: Half-dose photodynamic therapy versus high-density subthreshold micropulse laser treatment in patients with chronic central serous chorioretinopathy: The PLACE trial (*Ophthalmology* 2018, 125, 1547–1555). *Ophthalmology* 2019, 126, e29–e30, doi:10.1016/j.ophtha.2018.11.004.
45. Luttrull, J.K. Comment on: Focal and Diffuse Chronic Central Serous Chorioretinopathy Treated with Half-Dose Photodynamic Therapy or Subthreshold Micropulse Laser: PLACE Trial Report No. 3. *Am. J. Ophthalmol.* 2020, 212, 186–187.
46. Keunen, J.E.E.; Battaglia Parodi, M.; Vujosevic, S.; Luttrull, J.K. International Retinal Laser Society Guidelines for Subthreshold Laser Treatment. *Translational Vision Science and Technology.* 2020, 9, 15, doi:https://doi.org/10.1167/tvst.9.9.15.

47. Vignesh, T.P.; Maitray, A.; Sen, S.; Chakrabarti, A.; Kannan, N.B.; Ramasamy, K. Subthreshold Micro-Pulse Yellow Laser and Eplerenone Drug Therapy in Chronic Central Serous Chorio-Retinopathy Patients: A Comparative Study. *Semin. Ophthalmol.* 2020, 35, 237–245, Epub 2020 Aug 27, doi:10.1080/08820538.2020.1809682.
48. Nawaiseh I, Halawa A, Alardah D. Intravitreal ranibizumab in the management of acute central serous chorioretinopathy. *Int J Clin Exp Ophthalmol.* 2017; 1: 049-054
49. Koss, M.J.; Beger, I.; Koch, F.H. Subthreshold diode laser micropulse photocoagulation versus intravitreal injections of bevacizumab in the treatment of central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond)* 2012, 26, 307–314, Epub 2011 Nov 11, doi:10.1038/eye.2011.282
50. Elsner, H.; Pörksen, E.; Klatt, C.; Bunse, A.; Theisen-Kunde, D.; Brinkmann, R.; Birngruber, R.; Laqua, H.; Roider, J. Selective retina therapy in patients with central serous chorioretinopathy. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2006, 244, 1638–1645
51. Kang, S.; Park, Y.G.; Kim, J.R.; Seifert, E.; Theisen-Kunde, D.; Brinkmann, R.; Roh, Y.J. Selective Retina Therapy in Patients with Chronic Central Serous Chorioretinopathy: A Pilot Study. *Medicine (Baltimore).* 2016, 95, e2524.
52. Framme, C.; Walter, A.; Berger, L.; Prahs, P.; Alt, C.; Theisen-Kunde, D.; Kowal, J.; Brinkmann, R. Selective Retina Therapy in Acute and Chronic-Recurrent Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmologica* 2015, 234, 177–188



Graziella Vaccaro, Livio Giulio Marco Franco, Bruno Falcomatà, E. Cimino, V. Oliveto
G.O.M. Azienda Ospedaliera "Bianchi Melacrino Morelli" Reggio Calabria



Diagnosi e trattamento dell'ipertensione intracranica idiopatica in un paziente pediatrico

Abstract: L'ipertensione intracranica idiopatica (IIH) è una rara sindrome tipica della popolazione pediatrica. In questo articolo abbiamo documentato il caso di un paziente pediatrico obeso con IIH, presentatosi presso la nostra struttura con cefalea e calo del visus. L'esame del fundus ha mostrato la presenza di un papilledema bilaterale, in assenza di altri segni. Abbiamo pertanto eseguito imaging retinico, OCT e campo visivo alla presentazione e diverse volte durante un follow-up di sei mesi. Sono state inoltre eseguite TAC, RM ed angio-RM e una puntura lombare che hanno confermato il sospetto di IIH. È stata pertanto impostata una terapia con acetazolamide a scalare. Al termine del follow-up il papilledema era regredito all'imaging e il campo visivo dimostrava la notevole riduzione degli scotomi. All'OCT residuava una disgregazione degli strati retinici esterni. Il visus risultava stabile e il paziente non lamentava alcun sintomo. Questo caso dimostra come la diagnosi e il trattamento precoce nell'IIH risultano fondamentali.

Keywords: ipertensione intracranica idiopatica; papilledema; acetazolamide; OCT; imaging retinico

Introduzione

L'ipertensione intracranica idiopatica (IIH), precedentemente nota come sindrome dello pseudotumor cerebri (PTC) [1], è una rara sindrome tipica della popolazione pediatrica. I pazienti possono essere asintomatici oppure presentare sintomi generali tipici dell'aumento della pressione intracranica o sintomi oftalmici [2].

L'IIH è diagnosticata usando i criteri modificati di Dandy che includono: segni e sintomi di ipertensione endocranica; assenza di segni di localizzazione neurologica eccetto la paralisi del nervo abducente; elevata pressione del flu-

ido cerebrospinale ($>$ di 25 cm H₂O) con normale composizione; e ventricoli normali o piccoli nell'imaging cerebrale [3, 4].

I segni oftalmici tipici generalmente includono papilledema ed esotropia fino alla paralisi del nervo abducente [3, 4].

Il papilledema è causato dall'aumento della pressione perineurale per via della stasi del flusso assoplasmatico e questo causa il rigonfiamento assonale con aumento dello spessore delle fibre nervose retiniche [5-7].

Riportiamo qui di seguito il caso di un paziente pediatrico obeso con ipertensione intracranica

idiopatica, documentando l'imaging retinico, il campo visivo e il trattamento eseguiti durante il follow up di sei mesi.

Caso clinico

Un paziente maschio di 15 anni si presentava presso il Pronto Soccorso Oculistico della nostra struttura con cefalea e calo visivo da circa 1 settimana. La storia clinica antecedente risultava irrilevante ed anche l'anamnesi farmacologica era negativa.

Alla presentazione la sua acuità visiva migliore con correzione risultava 2/10 in occhio destro (OD) e 4/10 in occhio sinistro (OS).

L'esame di entrambi gli occhi alla lampada a fessura non rilevava alcuna anomalia del segmento anteriore. L'esame del fundus mostrava un papilledema bilaterale (OD>OS). Entrambi i dischi ottici erano edematosi con marcata stasi venosa e tortuosità capillare.

Alla presentazione il paziente presentava un peso di 90 kg e altezza di 168 cm, con un BMI di 31,9. La pressione arteriosa era nella norma.

Gli esami ematochimici eseguiti alla presentazione, mostravano un'anemia sideropenica, per la quale è stata

instaurata una terapia con Sodio Ferrigluconato in fiale (1 al dì).

Alla presentazione abbiamo eseguito:

- Imaging retinico (Heidelberg) in infrarosso (IR) e blue reflectance (BR) che confermava il papilledema e la congestione vascolare (Fig. 1).
- OCT (Zeiss Cirrus 5000-HD-OCT) con scansioni maculari, che risultavano nella norma.
- Campo visivo Humphrey (HFA; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) con strategia Sita Fast 30-2 che mostrava marcata riduzione

della sensibilità retinica (OD>OS), allargamento della macchia cieca e scotomi assoluti e relativi superiori e inferiori periferici e paracentrali per OD; allargamento della macchia cieca e scotomi assoluti e relativi nell'emiacampo nasale periferico per OS (Fig. 2).

Tutte queste indagini sono state ripetute una settimana dopo la presentazione, un mese dopo, tre mesi dopo e sei mesi dopo, al termine del follow-up.

È stata eseguita una TAC encefalo che non ha documentato alterazioni di rilievo, pertanto è

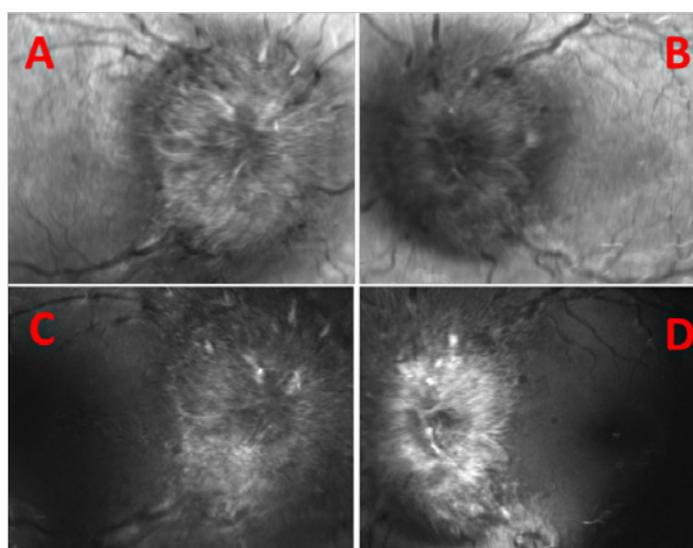


Figura 1 - Imaging alla presentazione - (A) IR occhio destro. (B) IR occhio sinistro. (C) BR occhio destro. (D) BR occhio sinistro.

stata integrata con RM encefalo ed Angio-RM. Queste ultime metodiche hanno mostrato modesta distensione degli spazi sub-aracnoidei attorno ad entrambi i nervi ottici, che presentavano decorso tortuoso, ipofisi di dimensioni ridotte con margine superiore concavo come per reperto di sella vuota parziale. Tali rilievi descritti risultavano compatibili con il sospetto clinico di ipertensione idiopatica benigna. Si è pertanto instaurata una terapia con acetazolamide compresse 250 mg (1 cpr 4 volte/die per 10 giorni, poi a scalare 1 cpr 2 volte/die per 10 giorni, 1

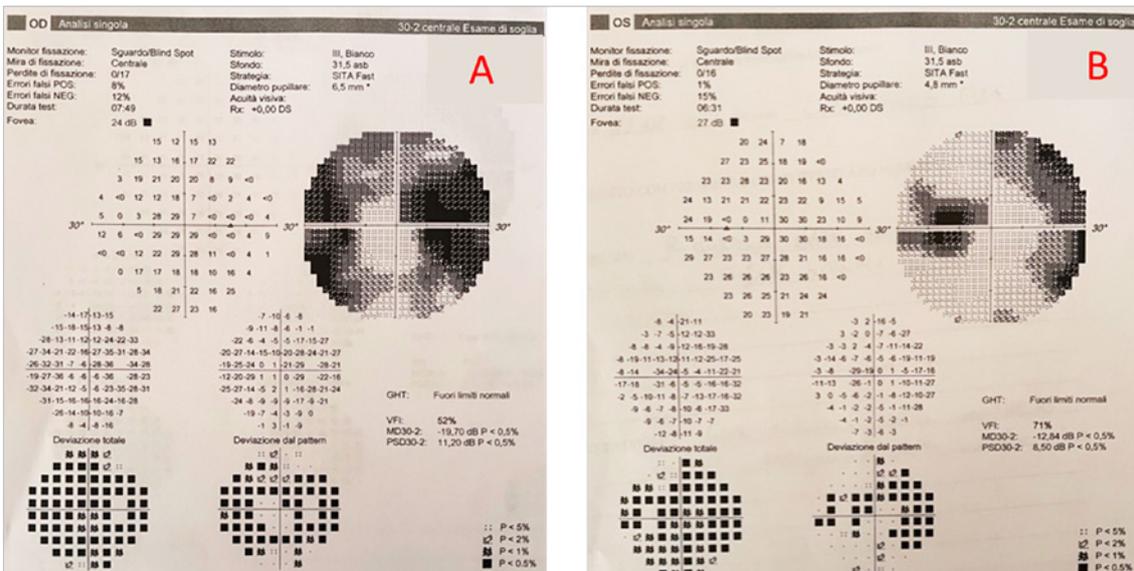


Figura 2 - Campo visivo alla presentazione- (A) Occhio destro. (B) Occhio sinistro.

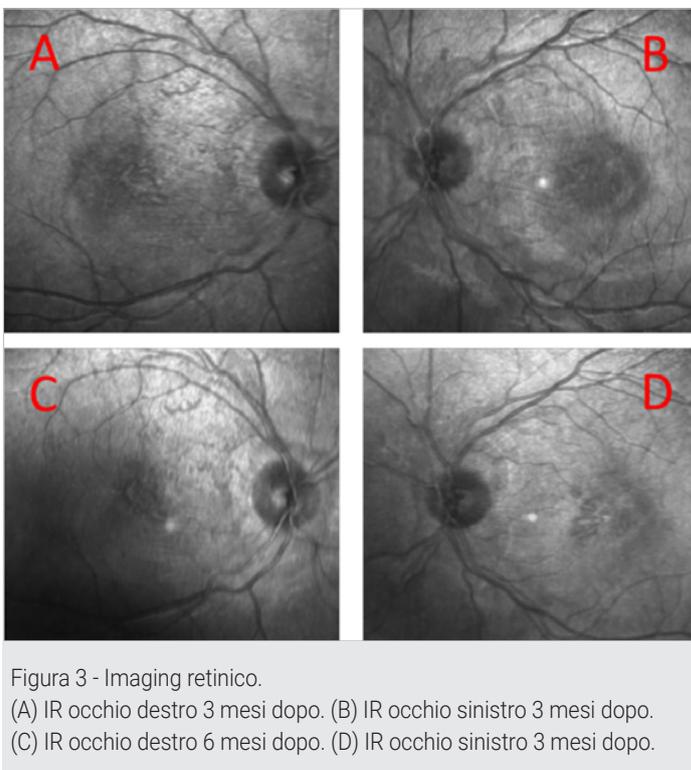


Figura 3 - Imaging retinico.
 (A) IR occhio destro 3 mesi dopo. (B) IR occhio sinistro 3 mesi dopo.
 (C) IR occhio destro 6 mesi dopo. (D) IR occhio sinistro 3 mesi dopo.

cpr 1 volta/die per 10 giorni) e dieta iposodica. Al ricovero, è stata inoltre eseguita la puntura lombare che mostrava aumento della pressione con una composizione del liquor nella norma. Anche gli esami microbiologici risultavano negativi. La terapia medica ha portato al miglioramento della sintomatologia (cefalea) e del visus già

dopo una settimana. Infatti, il visus risultava essere OD: 3/10 e OS: 6/10 sette giorni dopo la presentazione, OD: 5/10 e OS: 6/10 dopo 1 mese, OD: 7/10 e OS: 8/10 dopo tre mesi, e OD: 8/10 e OS: 9-10/10 al termine del follow-up.

Anche l'imaging retinico mostrava un netto miglioramento del papilledema già dopo tre mesi (Fig. 3 A e B) e una completa risoluzione dopo 6 mesi (Fig. 3 C e D).

L'OCT ad un mese mostrava la comparsa di pieghe degli strati retinici interni e cisti sierose intraretiniche nasalmente alla fovea con iniziale disgregazione degli strati retinici esterni OD>>OS (Fig. 4 A e B).

Dopo 3 mesi, si notava un lieve miglioramento (Fig. 5 A e B), dopo 6 mesi l'edema e le pieghe retiniche erano regredite, residuava una interruzione degli strati retinici esterni nasalmente alla fovea a livello dell'ELM e dello strato ellissoidale (Fig. 5 C e D).

Il campo visivo mostrava un netto miglioramento degli scotomi relativi ed assoluti dopo 1

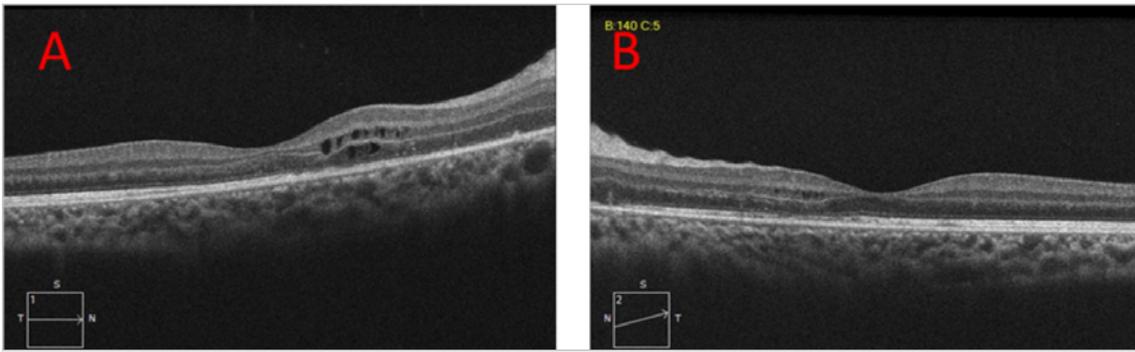


Figura 4 - OCT 1 mese dopo. (A) Occhio destro. (B) Occhio sinistro.

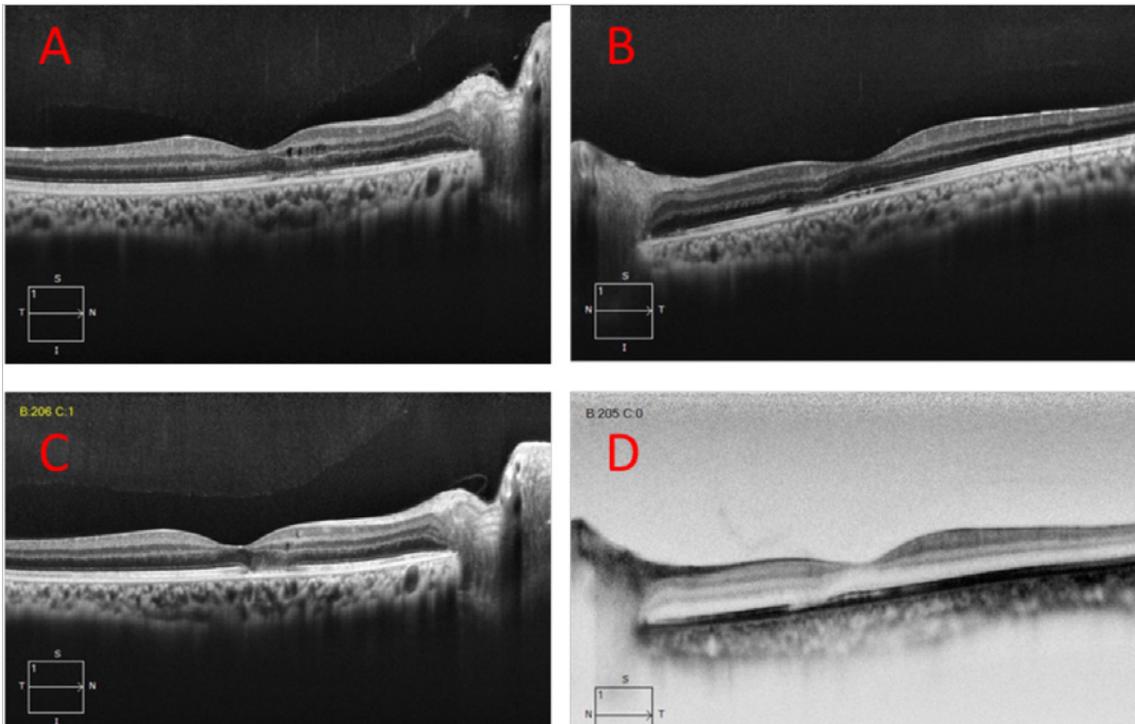


Figura 5 - OCT.
(A) OD 3 mesi dopo. (B) OS 3 mesi dopo. (C) OD 6 mesi dopo. (D) OS 6 mesi dopo.

mese (Fig. 6 A e B), e dopo sei mesi (Fig. 6 C e D) presentava una lieve riduzione della sensibilità retinica (MD OD: -4.28 dB, MD OS: -4.25 dB), minimo allargamento della macchia cieca e qualche scotoma paracentrale (OD) e minimo allargamento della macchia cieca e rari scotomi periferici nasali (OS).

Discussioni

L'incidenza dell'IIH nella popolazione generale è calcolata 1 su 100000. Riguardo la popolazione pediatrica risulta un'incidenza maggiore tra gli

adolescenti (12-15 anni) rispetto ai bambini (2-12 anni) [8].

Negli adolescenti, l'incidenza dell'IIH è in relazione all'obesità e al sesso (prevalenza femminile) [8]. In particolare, *Balcer et al.* [9], hanno riportato una prevalenza dell'obesità dell'81% nel gruppo tra 12 e 14 anni e del 91% in quelli di età tra 15 e 17 anni.

L'IIH è una diagnosi di esclusione. Il nostro paziente si presentava con cefalea da circa una settimana e calo visivo. L'esame del fundus rivelava un papilledema bilaterale e la risonanza

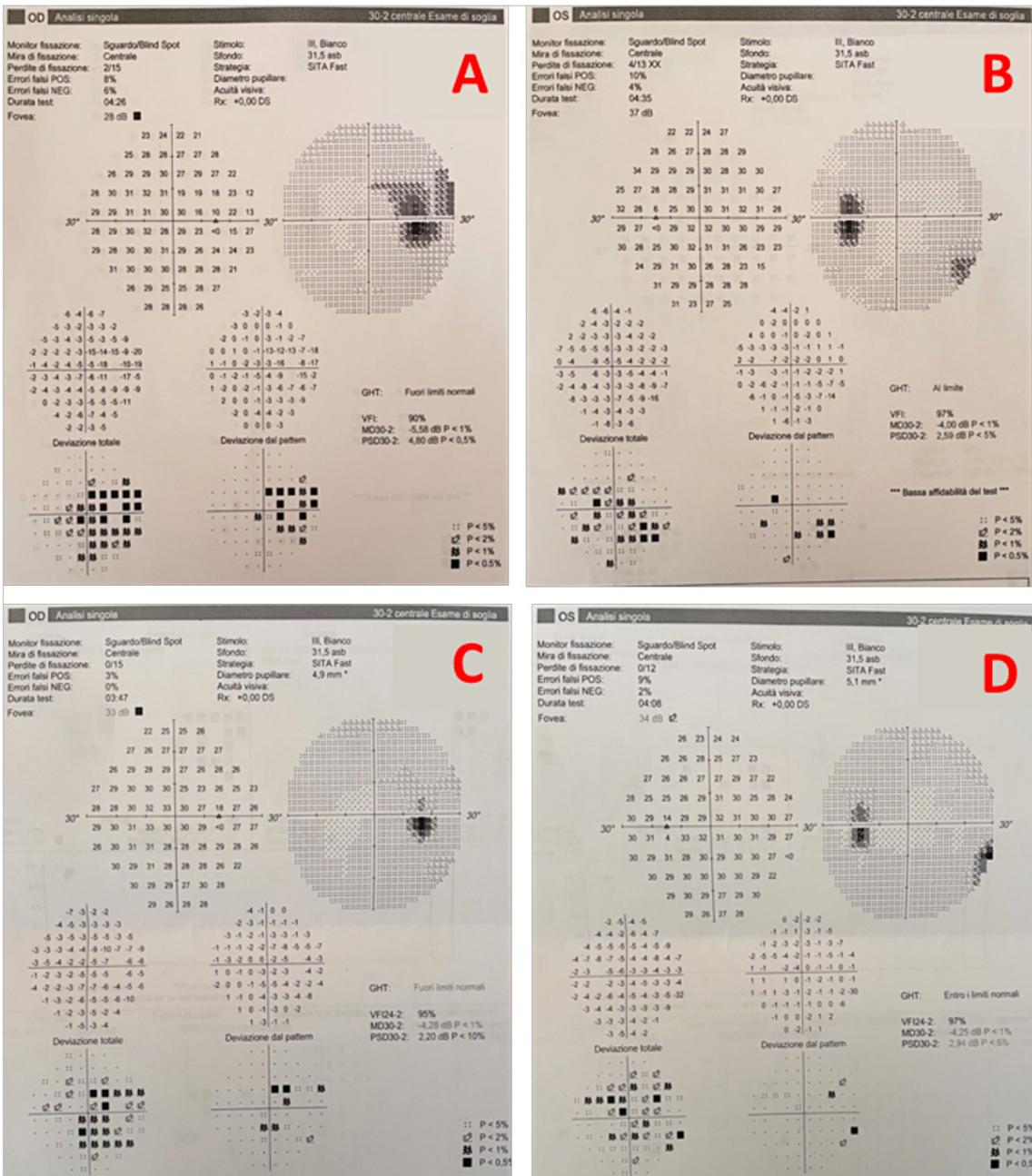


Figura 6 - Campo visivo.
 (A) OD 1 mese dopo. (B) OS 1 mese dopo. (C) OD 6 mesi dopo. (D) OS 6 mesi dopo.

il reperto di sella vuota parziale. Quest'ultima si pensa sia dovuta agli effetti del liquido cerebrospinale con una alta pressione, che determina un'erniazione di un aracnoidocele attraverso la sella [10]. Tale reperto ha una sensibilità del 70% e una specificità del 95% nell'IIH [10]. La puntura lombare, come nel nostro caso, rivela un aumento della pressione di apertura con composizione normale e microbiologia negativa.

Riguardo il trattamento "Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial" (IIHTT), negli adulti ha dimostrato la superiorità dell'acetazolamide nell'outcome visivo e nella qualità di vita a sei mesi rispetto al placebo [11, 12]. Al contrario, nella popolazione pediatrica, non c'è una chiara evidenza su quale sia la migliore strategia terapeutica [13, 14]. L'acetazolamide, il topiramato e i diuretici dell'ansa possono es-

sere presi in considerazione e somministrati nel trattamento di pazienti con rapida perdita del visus, così come i corticosteroidi. La chirurgia viene riservata solo ai pazienti che non rispondono alla terapia medica ed è diretta a ridurre la pressione intracranica tramite uno shunt o a ridurre il grado di papilledema tramite una fenestrazione della guaina del nervo ottico. [4, 14-16].

Nell'IH la diagnosi e il trattamento precoci sono fondamentali. Se si interviene precocemente si può ottenere una completa risoluzione del papil-

ledema e delle alterazioni del campo visivo, così come ottenuto nel paziente descritto. Anche l'edema maculare, quando presente risponde efficacemente alla terapia, anche se la regressione può impiegare anche diversi mesi. Una perdita permanente dell'acuità visiva è stata descritta in letteratura da 0 al 10% dei pazienti ed alterazioni permanenti del campo visivo nel 17%. [17] Il paziente descritto al termine del follow up presentava un recupero del visus quasi completo (OD: 8/10, OS: 9-10/10) e quasi completa regressione dei difetti al campo visivo.

REFERENCES

1. Cleves-Bayon C. Idiopathic Intracranial Hypertension in Children and Adolescents: An Update. *Headache* 2018;58(3):485-493.
2. KGB et al. Guiding follow-up of paediatric idiopathic intracranial hypertension with optical coherence tomography. *BMJ Case Rep* 2016; bcr2015213070.
3. Aylward SC. Pediatric idiopathic intracranial hypertension: a need for clarification. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 303-4.
4. Mercille G, et al. Pediatric idiopathic intracranial hypertension: a review. *Pediatr Rev* 2007; 28: e77-86.
5. Waisbourd M, et al. OCT assessment of morphological changes of the optic nerve head and macula in idiopathic intracranial hypertension. *Clin Neurol Neurosurg* 2011; 113: 839-43.
6. Gospe SM, et al. Anatomic and visual function outcomes in paediatric idiopathic intracranial hypertension. *Br J Ophthalmol* 2016; 100(4): 505-9.
7. A very RA, et al. Reproducibility of circumpapillary retinal nerve fibre layer measurements using hand held optical coherence tomography in sedated children. *Am J Ophthalmol* 2014; 158: 780-7.
8. Rangwala LM, et al. Paediatric idiopathic intracranial hypertension. *Surv Ophthalmol* 2007;52:597-617
9. Balcer LJ, et al. Idiopathic intracranial hypertension: relation of age and obesity in children. *Neurology* 1999;52:870-2.
10. Brodsky MC, et al. Magnetic resonance imaging in pseudotumor cerebri. *Neurology* 1998;105:1686-93
11. Wall M, et al. Effect of acetazolamide on visual function in patients with idiopathic intracranial hypertension and mild visual loss. *J Am Med Assoc.* 2014; 311(16): 1641-51.
12. Bruce BB, et al. Quality of life at 6 months in the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *Neurology* 2016;87:1871-7.
13. Per H, et al. Clinical spectrum of the pseudotumor cerebri in children: etiological, clinical features, treatment and prognosis. *Brain Dev* 2013; 35: 561-8.
14. Standridge SM. Idiopathic intracranial hypertension in children: a review and algorithm. *Pediatr Neurol* 2010; 43: 377-90.
15. Bruce BB, et al. Update on idiopathic intracranial hypertension. *Am J Ophthalmol* 2011; 152: 163-9.
16. Wolf A, et al. Advances in evaluation and management of paediatric idiopathic intracranial hypertension. *Curr Opin Ophthalmol* 2008; 19: 391-7.
17. Rebolledo G, ET AL. Follow-up of mild papilledema in idiopathic intracranial hypertension with optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 5197-200.



Antonio Berarducci¹, Martina Colasante¹, Mariateresa Laborante², Antonio Laborante¹

¹ U.O.C. Oculistica, Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo

² Università Campus Biomedico, Roma



Case report: emangioma cavernoso retinico associato a emovitreo paucisintomatico

Abstract

Introduzione: l'emangioma cavernoso retinico (CHR) rappresenta uno dei principali tumori vascolari della retina ed è caratterizzato da lesioni angiomatose saccolari congenite. I pazienti possono essere asintomatici o lamentare una riduzione dell'acuità visiva in caso di coinvolgimento maculare o di emovitreo [1]. In questo case report vengono descritte le diverse caratteristiche cliniche e diagnostiche del CHR e le diverse modalità di trattamento.

Caso clinico: paziente di 12 anni, di sesso femminile, in buona salute generale ed anamnesi negativa per patologie oculari giungeva in pronto soccorso lamentando riduzione del visus in occhio sinistro da circa 3 settimane. L'esame obiettivo del segmento anteriore non evidenziava patologie degne di nota, tuttavia alla valutazione del segmento posteriore dell'occhio sintomatico si reperiva una lesione retinica di colore violaceo, localizzata nel quadrante supero-nasale, verosimilmente di natura vascolare, con aspetto tortuoso e dilatato, associata a debole emovitreo. Esami di imaging neuroradiologico, tomografia a coerenza ottica (OCT), fluorangiografia retinica (FA) ed ecografia bulbare A e B scan hanno confermato la diagnosi di CHR ed indirizzato verso la corretta gestione.

Conclusioni: la corrente letteratura scientifica riguardante la CHR mette in evidenza quanto sia importante la diagnosi precoce al fine di identificare in tempi rapidi un eventuale coinvolgimento sistemico o una sua possibile trasmissione genetica. Nel nostro caso le indagini strumentali hanno permesso una diagnosi rapida e corretta dando informazioni utili sul grado di evoluzione della malattia, guidando verso la sua corretta gestione terapeutica.

Keywords: emangioma cavernoso retinico, tumore vascolare, emovitreo

Abbreviations: emangioma cavernoso retinico (CHR), acuità visiva (VA), tomografia a coerenza ottica (OCT), fluorangiografia retinica (FA).

Introduzione

I tumori vascolari della retina e della coroide rappresentano un gruppo eterogeneo di lesioni congenite ed acquisite; in particolare, l'emangioma cavernoso è un tumore vascolare benigno raro che può talora coinvolgere la retina periferica o il disco ottico e che interessa nel 90%

dei casi soggetti caucasici nella terza decade di vita. L'emangioma cavernoso può presentarsi in due forme principali: la forma sporadica e quella sindromica [2]. I pazienti con anamnesi familiare negativa spesso mostrano una lesione unifocale e unilaterale; i casi bilaterali invece si presentano con una importante familiarità che

suggerisce quanto sia importante eseguire uno screening precoce nei membri della stessa famiglia [3]. L'emangioma cavernoso può essere associato inoltre a malformazioni cavernose cerebrali trasmissibili per via autosomica dominante con un'alta penetranza ed espressività variabile [4, 5]; per tale motivo tutti i pazienti con diagnosi di emangioma cavernoso retinico dovrebbero sottoporsi ad esami di neuroimaging anche se asintomatici [6]. Oftalmoscopicamente le lesioni retiniche appaiono come formazioni a grappolo, riccamente vascolarizzate, che si trovano nella retina periferica (85%) e meno comunemente nell'area juxta-papillare (15%); le pareti di questi vasi sono rivestite da endotelio di aspetto normale con assenza di essudazione sottoretinica [7]. Una grave compromissione visiva (acuità visiva = 20/160 o peggiore) si associa spesso all'età avanzata, alla presenza di lesioni juxtapapillari, a trazioni pre-retiniche secondarie, al coinvolgimento maculare e ad un incremento nel numero e nell'estensione delle lesioni periferiche [3]. Anche se l'oftalmoscopia, la fluorangiografia e l'ecografia bulbare rimangono fondamentali per una corretta diagnosi, negli ultimi anni la tomografia a coerenza ottica (OCT-A), permettendo una visualizzazione ad alta risoluzione del sistema vascolare retinico e coroideale, è stata di largo impiego nello studio e tipizzazione di queste lesioni [8]. Poiché la maggior parte degli emangiomi cavernosi della retina rimane stabile nel tempo non è necessario essere interventisti ed è sufficiente la sola osservazione. L'emoviteo è generalmente lieve e si riassorbe spontaneamente senza necessità di vitrectomia [3], tuttavia in caso di frequenti recidive emorragiche, diversi trattamenti sono stati propo-

sti senza però modificare radicalmente la storia clinica della malattia. Nonostante la prima linea di trattamento rimanga sempre la fotocoagulazione laser e/o la crioterapia, sembra che l'irradiazione con fascio di protoni possa indurre un collasso delle dilatazioni aneurismatiche riducendo di conseguenza gli episodi di emoviteo [9].

Caso clinico

Paziente di 12 anni, in buona salute generale e anamnesi familiare negativa per tumori vascolari e malformazioni cerebrali, si recava in P.S. oculistico lamentando progressiva riduzione dell'acuità visiva in occhio sinistro comparsa nelle precedenti 3 settimane. L'esame obiettivo del segmento anteriore era negativo per patologie oculari mentre l'acuità visiva corretta (BCVA) era di 20/20 in occhio destro e 20/25 in occhio sinistro. Mentre l'esame del fondo oculare in occhio destro era negativo per lesioni retiniche o coroideali, quello dell'occhio sinistro mostrava una lesione violacea rilevata di aspetto simile a un "grappolo d'uva", localizzata all'interno degli strati retinici interni in corrispondenza della retina periferica nasale superiore (Figura 1). Una

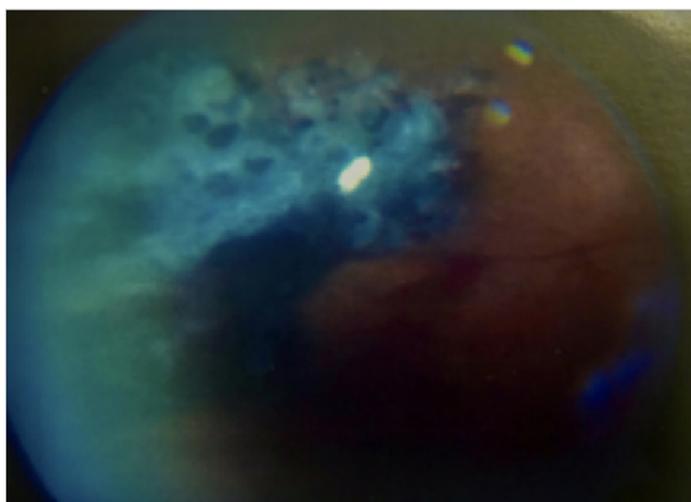


Figura 1 - Visione oftalmoscopica della lesione angiomatosa rilevata e di aspetto violaceo per presenza di cluster di vasi neoformati dilatati e irregolari.

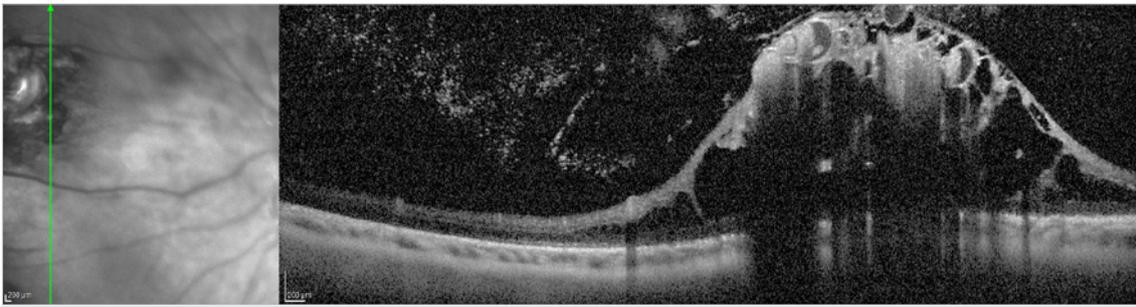


Figura 2 - Immagine OCT: presenza di spazi cavernosi multilobulati con schisi degli strati retinici interni.

sottile soffusione emorragica intravitreale era associata alla lesione. L'assenza di fluido sottoretinico perilesionale e di essudati faceva propendere più verso la diagnosi di emangioma cavernoso che per quella di emangioma capillare retinico, del quale invece sono tipici.

Gli esami di imaging neuroradiologico sono risultati negativi

per malformazioni intracraniche, mentre la tomografia a coerenza ottica ha messo in evidenza la presenza di spazi cavernosi multilobulati derivanti dalla metà interna della retina e associati a membrane epiretinali trazionali senza, però, coinvolgimento maculare (Figura 2).

All'esame fluorangiografico la lesione appariva relativamente isolata dalla rimanente circolazione retinica e si assisteva ad un lento riempimento delle lesioni saccolari con progressiva iperfluorescenza legata al contenuto plasmatico delle lesioni stesse. L'ecografia bulbare A e B scan documentava un sollevamento retinico ben definito con elevata riflettività interna e privo di escavazione coroideale/cono d'ombra posteriore (Figura 3).

Considerata la posizione periferica della lesione e la presenza di emovitreo con conseguente riduzione dell'acuità visiva, si è deciso di trattare la lesione mediante crioterapia. Un follow up

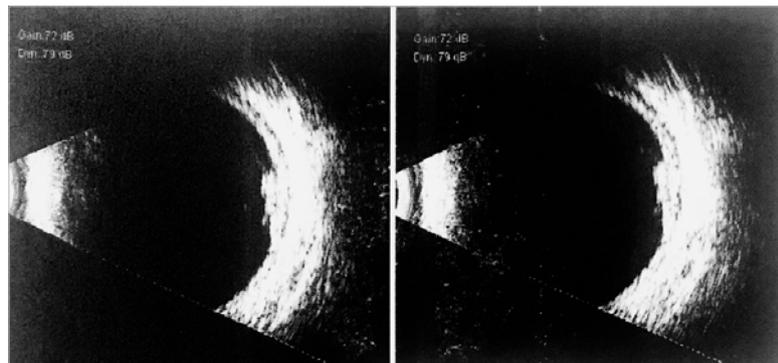


Figura 3 - Ecografia bulbare B-SCAN: lesione ben definita con riflettività interna elevata, rilevata dal piano retinico sottostante, senza escavazione coroideale o cono d'ombra posteriore.

regolare, inizialmente ogni sei settimane per i primi 6 mesi poi annualmente, ha dimostrato assenza di recidive di sanguinamento e stabilità dell'acuità visiva a dimostrazione della scarsa aggressività e della lenta progressione di questo tipo di tumore.

Discussione e conclusioni

L'emangioma cavernoso retinico (CHR) è un amartoma vascolare raro e unilaterale che colpisce prevalentemente soggetti caucasici [10,11] di sesso femminile; la sua diagnosi è importante per la valutazione del coinvolgimento sistemico e nel quantificare il rischio di trasmissione genetica. Il suo trattamento è ancora oggi oggetto di dibattiti poiché spesso inefficace. Sebbene la maggior parte dei pazienti con CHR siano asintomatici e la cauta osservazione nel tempo rappresenti l'approccio di scelta, in caso di deficit visivi importanti con o senza segni der-

matologici e/o neurologici [2,12] la prima linea di trattamento rimane la fotocoagulazione laser e/o la crioterapia. La diminuzione dell'acuità visiva inoltre è spesso correlata alla posizione del tumore e all'eventuale presenza di fibrosi maculare o di emovitreo; il coinvolgimento del disco ottico è, per esempio, associato ad un maggiore rischio di compromissione visiva. Il paziente descritto nel nostro case report lamentava un lieve offuscamento visivo secondario ad una leggera corpuscolatura ematica vitreale verosimilmente legata alla rottura dei fragili vasi tumorali per via della forza meccanica esercitata dal vitreo o per contrazione delle membrane fibrovascolari epiretinali neofornate. L'OCT, infatti, mostrava i punti di contatto tra i vasi della lesione angiomatica con le membrane adese, originate dalla proliferazione di cellule gliali [7]. Nonostante la diagnosi si possa fare sulla base delle caratteristiche oftalmoscopiche, il supporto dato dagli esami strumentali ci permetteva di fare diagnosi differenziale con altre patologie simili, come la malattia di Coats, gli aneurismi familiari di Leber o la malattia di von Hippel-Lindau [11]. Dal punto di vista fluorangiografico, nei primi fotogrammi i canali vascolari all'interno dell'emangioma rimangono ipofluorescenti; man mano che l'angiogramma progredisce, questi canali vascolari si riempiono lentamente di colorante. Negli ultimi frame è tipico osservare un'interfaccia sangue-fluoresceina [13] all'interno delle dilatazioni saccolari tumorali; questo fenomeno sembra essere correlato alla sedimentazione degli eritrociti nella parte inferiore dell'aneurisma venoso, che appare ipofluorescente. Negli ultimi anni, l'angiografia-OCT (OCT-A) è diventata uno strumento di imaging utile e sensibile nel riconoscimento di anomalie vascolari [8] poiché in grado di visualizzare il flusso sanguigno e le lesioni vascolari in modo non invasivo e rapido. All'OCT-A gli emangiomi cavernosi retinici han-

no mostrato pattern caratteristici fornendo informazioni in buona parte sovrapponibili a quelle fluorangiografiche. Il trattamento più efficace per l'emangioma cavernoso è tuttora oggetto di studio. La fotocoagulazione laser dei vasi è stata suggerita già nel 1986 [14], così come il trattamento crioterapico. Un recente studio ha mostrato una regressione temporanea dell'emangioma cavernoso retinico con miglioramento visivo in seguito ad infusione sistemica di infliximab (anticorpi anti-TNFalfa) [15]. La terapia fotodinamica (PDT) è stata utilizzata con successo in pazienti con emangioma sintomatico del disco ottico o della retina, dimostrandosi efficace e sicura [16]. In generale, anche se gli emangiomi cavernosi retinici progrediscono lentamente rimanendo stabili nel tempo e la maggior parte di essi può essere semplicemente seguita con l'esame del fondo oculare, occasionalmente possono sviluppare una maggior gliosi superficiale dei tessuti retinici, subire una trombosi spontanea ed essere così responsabili di quadri di occlusioni arteriose o venose [17]. La trombosi spontanea e l'emovitreo sono comunque complicanze rare, ma se si dovessero verificare sia la criopessia che la fotocoagulazione laser (tumori di diametro inferiore a 3 mm) sono in grado di risolvere tali processi. La crioterapia è indicata, inoltre, in occhi in cui le opacità dei diottri vietano l'uso del laser, nei casi in cui la lesione si osservi in estrema periferia o risulti associata alla presenza di un distacco sieroso. Pucker maculari o distacchi maculari trazionali possono essere trattati efficacemente mediante vitrectomia pars plana combinata con fotocoagulazione o crioterapia. La diatermia rappresenta una valida alternativa per i tumori di grandi dimensioni, ma può provocare emorragie e rotture involontarie della retina con o senza perdita di vitreo o distacco di retina. Per ultimo, l'irradiazione con fascio di protoni

sembra essere un trattamento efficace e sicuro per i grandi angiomi retinici (> 3 mm), per i casi complicati da distacchi di retina essudativi o per i tumori che coinvolgono il nervo ottico [18]. Concludendo, le attuali strategie terapeutiche sono in grado di ridurre la crescita tumorale e

l'essudazione prevenendo eventuali complicanze, tuttavia il trattamento specifico dell'emangioma cavernoso non è sempre univoco e poter stabilire il migliore percorso terapeutico necessita spesso di molta esperienza.

REFERENCES

1. Singh A: Intraocular vascular tumors. *Saudi J Ophthalmol.* 2007; 21:25–34.
2. Gass JD: Cavernous hemangioma of the retina. A neuro-oculo-cutaneous syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1971; 71:799–814.
3. Wang W, Cheng L: Cavernous hemangioma of the retina: A Comprehensive Review of the Literature (1934-2015). *Retina* 2017 Apr;37(4):611-621.
4. Dobyns WB, Michels VV, Groover RV, et al. Familial cavernous malformations of the central nervous system and retina. *Ann Neurol.* 1987;21(6):578–83.
5. Goldberg RE, Pheasant TR, Shields JA. Cavernous hemangioma of the retina. A four-generation pedigree with neurocutaneous manifestations and an example of bilateral retinal involvement. *Arch Ophthalmol.* 1979;97(12):2321–4.
6. Dellemijn PL, Vanneste JA. Cavernous angiomatosis of the central nervous system: usefulness of screening the family. *Acta Neurol Scand.* 1993;88(4):259–63.
7. Messmer E, Font RL, Laqua H, et al. Cavernous hemangioma of the retina. Immunohistochemical and ultrastructural observations. *Arch Ophthalmol.* 1984;102(3):413–8.
8. Singh E and Sen A. A case of retinal cavernous hemangioma analyzed with optical coherence tomography angiography. *Indian J Ophthalmol.* 2019 Apr; 67(4): 561–563.
9. Mahdjoubi A et al. Retinal cavernous haemangioma treated by proton beam therapy. *Int. Ophthalmol.* 2018 Apr;38(2):759-762.
10. Lewis RA, Cohen MH, Wise GN. Cavernous haemangioma of the retina and optic disc. A report of three cases and a review of the literature. *Br J Ophthalmol.* 1975; 59:422–34.
11. De Laey JJ, Hanssens M. *Vascular Tumors and Malformations of the Ocular Fundus.* Dordrecht, the Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 1990.
12. Turell ME, Singh AD: Vascular tumors of the retina and choroid: diagnosis and treatment. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2010; 17: 191–200.
13. Rollin JP, Bonnet Y, Lyevre JJ, Fabing A, Andre Y. Angiographic aspect of a cavernous hemangioma of the retina. *Bull Soc Ophtalmol Fr.* 1981; 81:639–40.
14. Malbrel C, Betbeze M. Photocoagulation of cavernous hemangioma of the retina. *Bull Soc Ophtalmol Fr.* 1986; 86:1351–2.
15. Japiassú RM, Moura Brasil OF, de Souza EC. Regression of macular cavernous hemangioma with systemic infliximab. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2010; 9:1–3.
16. Shanmugam MP, Ramanjulu R, Dwivedi S, Barigali A, Havanje A. Therapeutic surprise! Photodynamic therapy for cavernous haemangioma of the disc. *Indian J Ophthalmol* 2017 Aug;65(8):754-757.
17. Sacconi R, Resti AG, Lattanzio R et al. A Case of Branch Retinal Artery Occlusion following Orbital Cavernous Hemangioma Excision. *Case Reports Eur J Ophthalmol.* Nov-Dec 2014;24(6):972-5.
18. Palmer JD, Gragoudas ES. Advances in treatment of retinal angiomas. *Int. Ophthalmol Clin.* 1997 Fall;37(4):159-70.



Giuseppe D'Amico Ricci, Pierpaolo Patteri, Mario Galasso, Stefano Dore, Antonio Pinna
Clinica Oculistica Università degli Studi di Sassari



Un caso di edema maculare diabetico trattato con betametasone sodio fosfato/tetraciclina cloridrato e fans topici

Abstract: Riportiamo il caso di una donna di 44 anni affetta da progeria (Sindrome di Hutchinson-Gilford-HGPS), diabete mellito tipo 1 ed esteso leucoma corneale nell'occhio sinistro (esito di severa cheratite rosacea) con edema maculare diabetico (DME) non suscettibile di terapia intravitreale, trattato con successo con Betametasone sodio fosfato/Tetraciclina cloridrato e FANS topici.

Keywords: betametasone sodio fosfato; edema maculare diabetico (DME); farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS); tetraciclina cloridrato; terapia topica.

Esiste una terapia alternativa alle iniezioni intravitreali di anti-vegf e/o steroidi nel trattamento dell'edema maculare diabetico?

Progeria o sindrome di Hutchinson-Gilford

La progeria o sindrome di Hutchinson-Gilford-HGPS è una patologia estremamente rara (prevalenza < 1/1000000) caratterizzata da invecchiamento prematuro ad insorgenza postnatale.¹

Le principali caratteristiche cliniche e radiologiche comprendono l'alopecia, la cute sottile, l'ipoplasia ungueale, la perdita del grasso sottocutaneo, la rigidità articolare e l'osteolisi. L'intelligenza non è compromessa.

La morte precoce è causata da aterosclerosi o da patologie cardiovascolari e da difficoltà all'alimentazione.¹ La maggior parte dei casi è sporadica, ed è causata da una mutazione de novo dominante, ricorrente e troncante il gene della laminina A.²

La diagnosi differenziale si pone con le numerose altre sindromi progeroidi.³

Introduzione

L'edema maculare diabetico (DME) è una delle principali cause di riduzione dell'acuità visiva nei Paesi industrializzati.⁴

La sua patogenesi, complessa e multifattoria-

le, è il risultato di una alterazione della barriera emato-retinica dovuta ad una up-regulation delle molecole pro-infiammatorie (VEGF, IL-6, MCP-1, etc).⁵ Le iniezioni intravitreali di anti VEGF e/o steroidi rappresentano il gold standard nel trattamento del DME.⁶

Tuttavia, questo approccio talvolta non è percorribile a causa del rifiuto del paziente o di concomitanti patologie oculari e/o sistemiche.

Case report

Una donna di 44 anni affetta da progeria (Sindrome di Hutchinson-Gilford-HGPS), diabete mellito tipo 1 ed esteso leucoma corneale nell'occhio sinistro (esito di severa cheratite rosacea), si presentò alla nostra attenzione per calo visus in occhio destro (Figura 1).

La migliore acuità visiva ottenuta con correzione (BCVA) risultò essere 2/10 e l'esame alla lampada a fessura evidenziava una cheratite rosacea.

All'esame OCT si evidenziò un importante DME (CMT central macular thickness = 714 µm).

Per questo motivo alla paziente fu proposta la terapia intravitreale con Ranibizumab, che tuttavia veniva rifiutata. Quindi si intraprese, in alternativa, una terapia topica con Betametasone sodio fosfato/Tetraciclina cloridrato (Alfaflor®, Alfa Intes, Italia) 4 volte al giorno e Diclofenac 2 volte al

giorno (Voltaren Oftabak®, Thea, Francia). Come si può osservare in Figura 2, l'edema maculare si risolse con la terapia topica per poi ricomparire dopo 8 settimane circa dalla sospensione della stessa.

Al recupero anatomico corrispose sempre un ottimo recupero funzionale. Durante l'intero periodo di follow-up non si verificarono effetti collaterali sistemici e/o locali. La IOP media rilevata fu 13.5 ± 3.5 mmHg.

Discussione

La terapia intravitreale con farmaci anti-VEGF si è dimostrata sicura ed efficace nel trattamento del DME.

Tuttavia, alcuni pazienti possono risultare non candidabili alla terapia intravitreale o possono rifiutarla. Recenti evidenze indicano che gli steroidi ed i FANS topici possono essere efficaci nella gestione dell'edema maculare post-chirurgico.⁷

Inoltre, il Bromfenac topico si è recentemente dimostrato efficace nel ridurre il CMT nel DME.⁸

Nel caso in esame, i colliri a base di Betametasone sodio fosfato/Tetraciclina cloridrato e FANS sembrano avere una buona efficacia nel trattamento del DME.

Probabilmente il beneficio della combinazione di più principi attivi ad azione antinfiammatoria può



Figura 1

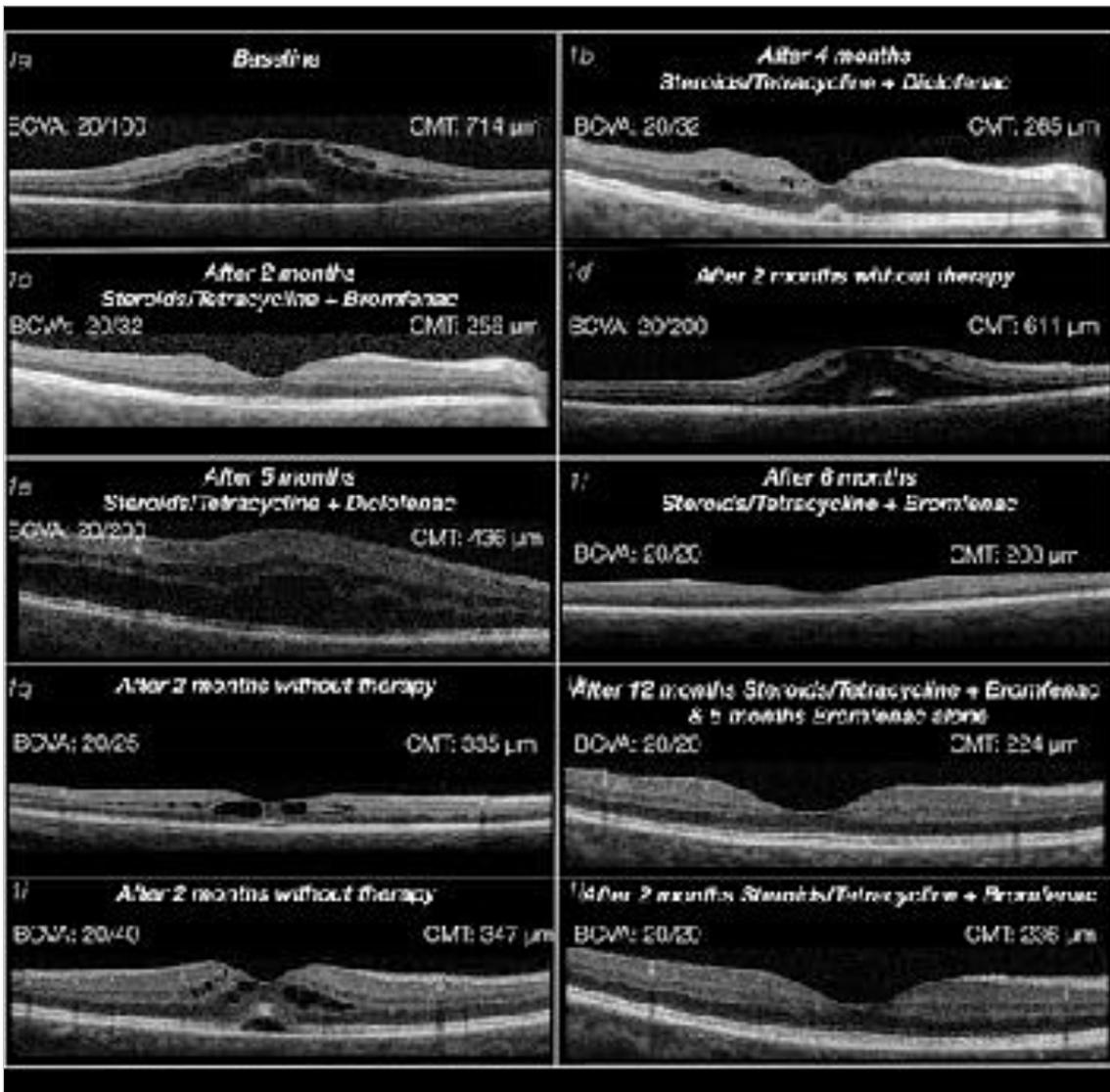


Figura 2

aver avuto un ruolo nel migliorare il DME nella nostra paziente.⁹

Così come accade con la terapia con anti VEGF e steroidi intravitreali, questo case report dimostra che anche l'effetto della terapia topica con Betametasone sodio fosfato/Tetraciclina cloridrato e FANS svanisce nel tempo, suggerendo dunque la necessità di un trattamento cronico. Difatti, non appena il trattamento topico veniva sospeso, si verificava un peggioramento del BCVA e del CMT nell'arco di due mesi.

Questo approccio potrebbe essere una potenziale alternativa per la gestione degli edemi maculari diabetici di nuova diagnosi in pazienti non candidabili o che rifiutano la terapia intravitreale. È necessario ovviamente uno studio caso controllo in doppio cieco su larga scala per confermare se la terapia topica con Betametasone sodio fosfato/Tetraciclina cloridrato e FANS possa avere un'efficacia simile alle iniezioni intravitreali con agenti anti VEGF e/o steroidi nel trattamento del DME.

REFERENCES

1. Kreienkamp R, Gonzalo S. Metabolic Dysfunction in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Cells*. 2020 Feb 8;9(2):395. doi: 10.3390/cells9020395. PMID: 32046343; PMCID: PMC7072593.
2. Gonzalo S, Kreienkamp R, Askjaer P. Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: A premature aging disease caused by LMNA gene mutations. *Ageing Res Rev*. 2017 Jan;33:18-29. doi: 10.1016/j.arr.2016.06.007. Epub 2016 Jun 29. PMID: 27374873; PMCID: PMC5195863.
3. Ullrich NJ, Gordon LB. Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2015;132:249-64. doi: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00018-4. PMID: 26564085.
4. Bandello F, Battaglia Parodi M, Lanzetta P, Loewenstein A, Massin P, Menchini F, Veritti D. Diabetic Macular Edema. *DevOphthalmol*. 2017;58:102-138. doi: 10.1159/000455277. Epub 2017 Mar 28. PMID: 28351052.
5. Funatsu H, Noma H, Mimura T, Eguchi S, Hori S (2009) Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 116:73-79. <https://doi:10.1016/j.ophtha.2008.09.037>
6. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, Jonas J, Larsen M, Tadayoni R, Loewenstein A. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4):185-222. doi: 10.1159/000458539. Epub 2017 Apr 20. PMID: 28423385.
7. Boscia F, Giacipoli E, D'Amico Ricci G, Pinna A (2017) Management of macular oedema in diabetic patients undergoing cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 28:23-28. <https://doi:10.1097/ICU.0000000000000328>.
8. Pinna A, Blasetti F, D'Amico Ricci G, Boscia F (2017) Bromfenac eyedrops in the treatment of diabetic macular edema: a pilot study. *Eur J Ophthalmol*. 27:326-330. <https://doi:10.5301/ejo.5000888>.
9. Griffin MO, Fricovsky E, Ceballos G, Villarreal F (2010) Tetracyclines: a pleiotropic family of compounds with promising therapeutic properties. Review of the literature. *Am J Physiol Cell Physiol* 299:C539-548. <https://doi:10.1152/ajpcell.00047.2010>



Sara Giammaria, Gianluca Manni

Università di Roma Tor Vergata
Programma Aziendale del Glaucoma



L'analisi del danno campimetrico centrale: il ruolo del nuovo pattern 24-2C

Abstract: La diagnosi e l'individuazione precoce del danno da glaucoma è essenziale per la corretta gestione del paziente con glaucoma. È stato dimostrato che l'esame del campo visivo con ulteriori punti di prova nell'area maculare può migliorare l'individuazione dei difetti centrali che con il pattern 24-2 potrebbero non essere diagnosticati tempestivamente.

Il nuovo 24-2C può essere uno strumento utile in quei pazienti in cui il 24-2 risulta normale ma l'esame del nervo ottico suggerisce la presenza del danno da glaucoma. Infatti, il 24-2C, rilevando quantità proporzionalmente simile di perdita del campo visivo centrale rispetto al 10-2 e avendo prestazioni simili a quelle del 24-2, può sopperire la necessità di 2 esami separati per valutare sia la presenza del danno centrale che periferico del campo visivo.

Keywords and abbreviations: Glaucoma, Campo visivo, 24-2C, 24-2, 10-2, macula

Introduzione

Lo studio del campo visivo rimane ad oggi uno degli strumenti essenziali per la diagnosi di glaucoma e per il monitoraggio della progressione della malattia. Nonostante l'avvento e la diffusione di strumenti di imaging sempre più innovativi e precisi nella quantificazione del danno al livello del nervo ottico e della macula, il campo visivo fornisce informazioni complementari riguardanti funzionalità visiva e pertanto è imprescindibile nella gestione del paziente con glaucoma.

Comunemente, nella pratica clinica l'area di campo visivo che viene testata è quella com-

presa nei 30° o 24° centrali in quanto raramente difetti dovuti al glaucoma si manifestano esclusivamente al di fuori di quest'area (1). Il pattern utilizzato più frequentemente e considerato il gold standard per la valutazione del campo visivo, è il 24-2, costituito da 54 punti di prova a distanza di 6° gli uni dagli altri (Fig. 1A).

Sebbene nella maggior parte dei casi il danno da glaucoma si manifesti perifericamente nell'area testata, è crescente l'interesse rivolto verso l'area più centrale del campo visivo, corrispondente a livello anatomico all'area maculare dove risiede circa il 40% delle cellule ganglionari retiniche (2). È stato ampiamente dimostrato

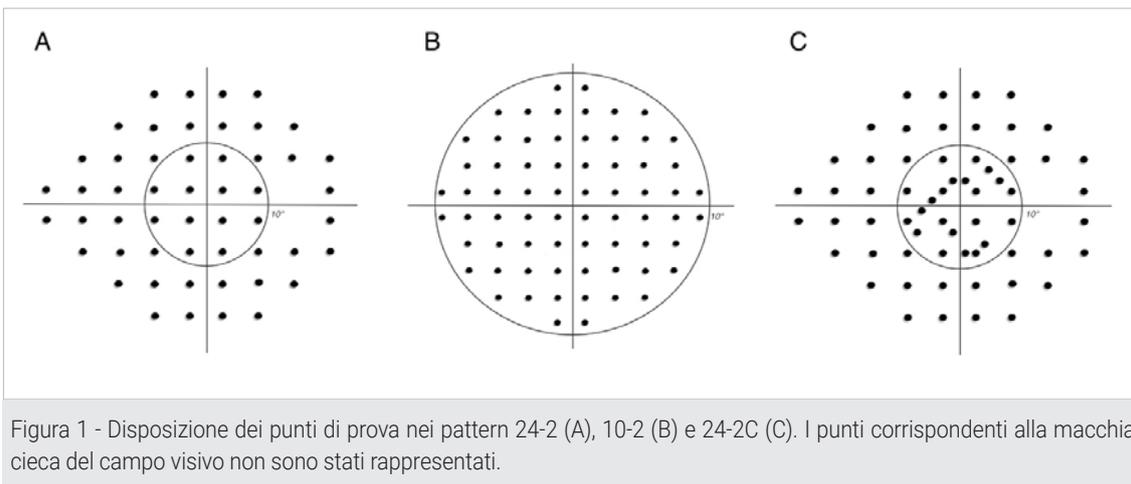


Figura 1 - Disposizione dei punti di prova nei pattern 24-2 (A), 10-2 (B) e 24-2C (C). I punti corrispondenti alla macchia cieca del campo visivo non sono stati rappresentati.

infatti come quest'area del campo visivo sia essenziale per il normale svolgimento delle attività quotidiane e il mantenimento di una adeguata qualità di vita del paziente con glaucoma (3,4). Dal momento che difetti campimetrici possono svilupparsi anche negli stadi più precoci della malattia (5-7), nasce la necessità di testare con maggiore attenzione l'area maculare per identificare prontamente lo sviluppo o la progressione del danno. Il 24-2 ha solo 12 punti nei 10° centrali del campo visivo e solo 4 negli 8° corrispondenti alla macula. Mentre il 24-2 generalmente è usato per lo studio dei difetti più periferici, il 10-2, costituito da 68 punti di prova distanti 2° l'uno dall'altro e concentrate nei 10° centrali (Fig. 1B), è stato proposto per la mappatura dei difetti campimetrici centrali, avendo una densità maggiore di punti di prova nell'area maculare rispetto al 24-2.

24-2 e 10-2: caratteristiche e limiti

La scarsa densità di punti di prova nella parte centrale del campo visivo e i 6° di spazio tra loro hanno portato all'ipotesi che il 24-2 possa provocare ad una mancata identificazione di danni presenti in questa zona. Questo pattern, infatti, non sarebbe sufficiente a testare le cellule gangliari retiniche più densamente concentrate nella retina paracentrale. Diversi studi hanno

confrontato le capacità diagnostiche del 24-2 e del 10-2 in pazienti con glaucoma iniziale e hanno rivelato che, in percentuali comprese tra il 15 e l'82% di test classificati come normali dal 24-2 risulti invece danneggiato con il test 10-2 (7-11), implicando una maggiore sensibilità del 10-2 nell'identificare il danno centrale da glaucoma.

Non tutti gli studi però hanno riportato simili risultati. West e collaboratori (12), e ancor più recentemente il gruppo di Orbach (13), hanno dimostrato come ci siano poche prove che l'aggiunta del test 10-2 riveli ulteriori difetti non rilevati già dai 12 punti centrali del 24-2, in pazienti con danno iniziale o ipertensione oculare, consigliando perciò di riservare il test 10-2 a pazienti selezionati con un rischio maggiore di progressione nel campo visivo centrale.

D'altro canto, infatti, sebbene i due test siano complementari e possano favorire una migliore caratterizzazione del danno da glaucoma (14), non è consigliabile testare ogni paziente con entrambi i pattern, né tantomeno sostituire o alternare il 24-2 con il 10-2. Nel primo scenario, infatti, sarebbe troppo dispendioso per il paziente, in termini di tempo, effettuare entrambi i test nella stessa visita, qualora possibile. Il maggior tempo necessario ad eseguire entrambi i test si rifletterebbe inevitabilmente in una drastica

riduzione della collaborazione del paziente e dell'affidabilità dei test, per non parlare dell'allungamento dei tempi di attesa per l'accesso all'esame.

Nel secondo scenario invece, se il test 10-2 venisse eseguito al posto del 24-2, o alternandolo a questo, ci sarebbe il potenziale ritardo nel tempo impiegato per identificare la progressione del danno campimetrico nelle regioni più periferiche (15). Ad esempio, un salto nasale diventerebbe evidente al 10-2 solo quando ormai così avanzato da minacciare o compromettere la regione centrale, quando invece l'individuazione precoce della progressione è il cardine della corretta gestione del paziente affetto da glaucoma.

In aggiunta, è stato riportato che tra il 16 e il 20% dei test 24-2 che mostrano un chiaro danno da glaucoma, non presenta deficit nei 10° centrali (7,10,16), evidenziando come non tutti i pazienti glaucomatosi necessitano di un 10-2 e che quindi la scelta di eseguire questo test rispetto al 24-2 andrebbe valutata con attenzione.

A margine, va inoltre considerato che non sono attualmente disponibili software in grado di unire i dati dei due tipi diversi di pattern per l'analisi di progressione. Monitorare l'evoluzione del danno diventerebbe difficile e potenzialmente poco efficace, dovendo confrontare manualmente in contemporanea i numerosi report dei singoli esami.

In sintesi, quindi, l'utilizzo del solo test 24-2 o 10-2 non è sufficiente a comprendere tutti i vari tipi di danno campimetrico da glaucoma e assicurare al paziente un corretto ed accurato follow-up. Per questo motivo, nel tempo sono stati proposti pattern in grado di unire le caratteristiche del 24-2 e del 10-2 in modo da poter testare contemporaneamente sia il campo visivo periferico che centrale. Aggiungere punti di prova nei 10° centrali del 24-2 ha dimostrato la

capacità di individuare un maggior numero di difetti centrali rispetto al classico 24-2 (17,18). In un recente studio è stato dimostrato che il pattern 24-2 con 12 punti aggiuntivi centrali (24-2+) è in grado di aumentare l'individuazione di danni centrali fino al 10%. Lo stesso studio ha anche mostrato che tra il 74% e il 98% dei difetti non identificati dal 24-2, aveva almeno un punto di prova con sensibilità inferiore a 20 dB, comportando la necessità di identificare correttamente questi difetti (19). Risultati simili a quelli degli studi precedenti, sono stati ottenuti anche con l'uso del programma G1 del perimetro Octopus (Haag-Streit AG, Koeniz-Berne, Switzerland) che impiega un pattern con 59 punti di prova nei 30° del campo visivo e con una densità maggiore nella zona maculare dove si trovano 17 punti di prova di cui i 5 centrali sono distanziati da 2.8°. Il 56% di occhi classificati normali nei 10° centrali del 24-2 hanno mostrato un danno centrale al G1 (20).

Il 24-2C

Sulla base delle crescenti evidenze a favore di un maggior numero di punti nei 10° centrali del 24-2, ad inizio 2019 è stato introdotto in commercio sui nuovi campimetri Humphrey Field Analyzer (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) il 24-2C.

Questo nuovo pattern incorpora 10 punti di prova aggiuntivi all'interno dei 10° centrali, 5 in ogni emicampo, per un totale di 64 punti di prova (Fig. 1C). A differenza dei restanti punti di prova e del 10-2, i punti aggiuntivi non sono distribuiti simmetricamente lungo le linee mediane verticali e orizzontali, ma sono stati scelti quelli corrispondenti ad aree in cui il glaucoma tende a manifestarsi più frequentemente, con l'obiettivo di favorire l'identificazione del danno in tutti gli stadi del glaucoma. Un gruppo selezionato di esperti, infatti, basandosi sui numerosi studi

presenti in letteratura sulla prevalenza e la profondità del danno da glaucoma, ha individuato delle aree del campo visivo più colpite e ha selezionato tra i punti di prova del 10-2, quelli più soggetti a progressione (21) e corrispondenti alle zone più vulnerabili nell'emimacula superiore e inferiore (22,23).

L'emimacula inferiore (corrispondente all'emiscampo superiore) contiene, all'interno degli 8° dalla fovea, le cellule ganglionari che proiettano nel settore infero-temporale del nervo ottico, il più soggetto a danno da glaucoma. Il corrispettivo settore superiore più vulnerabile invece raccoglie gli assoni provenienti da cellule ganglionari posizionate più esternamente nell'emimacula superiore (Fig. 2). I punti di prova aggiuntivi hanno un pattern arcuato e asimmetrico tra i due emicampi che segue la localizzazione di queste zone maculari.

Oltre a questo, il 24-2C può essere considerato un compromesso tra il 24-2 e il 10-2 anche in termini di durata del test. Mentre per il 24-2 di solito sono necessari tra i 6 e gli 8 minuti per completare il test, il 24-2C necessita di soli circa 30 secondi in più per testare i punti centrali aggiuntivi, durando quindi anche considerevolmente meno del 10-2 per cui sono necessari dagli 8 ai 10 minuti. Questo è reso possibile dall'uso della strategia Swedish Interactive Threshold Algorithm (SITA) Faster, la più recente strategia di test, che impiega circa due terzi del tempo richiesto da SITA Fast, e circa la metà del SITA Standard, più comunemente utilizzato (24).

24-2C vs 24-2

Nel 2020 Phu e Kalloniatis (25) hanno confrontato le caratteristiche del 24-2C e del 24-2 (sia SITA Standard che SITA Fast) e la loro capacità di indentificare difetti nel campo visivo centrale, anche in relazione ai dati strutturali maculari forniti dalla tomografia a coerenza ottica (OCT).

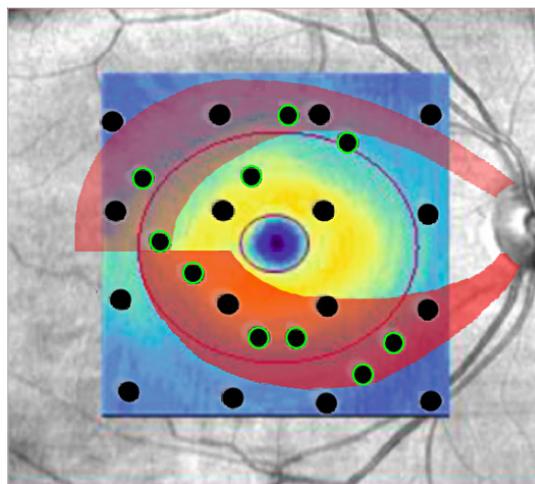


Figura 2 - Punti di prova dei gradi centrali del 24-2C sovrapposti alla mappa di spessore retinico dell'OCT. Otto dei 10 punti di prova aggiuntivi rispetto al pattern 24-2 (in verde) sono localizzati nelle aree di maggiore vulnerabilità dell'emimacula superiore e inferiore (in rosso). (Il pattern 24-2C è rappresentato capovolto per combaciare con le aree maculari testate).

Pazienti con glaucoma e con sospetto glaucoma sono stati testati nello stesso giorno con entrambi i tipi di pattern.

Per quanto riguarda gli indici globali campimetrici, come mean deviation (MD), pattern standard deviation (PSD) e sensibilità centrale media, i due pattern sono risultati simili tra loro. Gli autori hanno trovato una differenza minima, ma statisticamente significativa, di -0,73 dB tra l'MD ottenuta usando il test 24-2C rispetto al test 24-2, sebbene gli altri indici non fossero significativamente diversi. Questo risultato può suggerire che il test 24-2C può migliorare la sensibilità per rilevare la perdita di sensibilità centrale dovuta al glaucoma, tuttavia anche gli autori stessi hanno riconosciuto come questa piccola differenza probabilmente non sia clinicamente rilevante.

Un altro parametro di interesse è stato l'eventuale differenza nella capacità di identificazione dei cluster di riduzione significativa del campo visivo (ovvero la presenza di tre o più punti di prova contigui con significativa riduzione della sensibilità retinica). In questo il 24-2C si è di-

mostrato superiore al 24-2, individuando un numero marginalmente superiore di cluster nei 10° centrali. Se questo lavoro ha confermato quanto riportato da precedenti studi preliminari sul confronto tra 24-2 e 24-2C, sia in termini di indici globali che di numero di difetti centrali individuati (26,27), l'analisi della relazione struttura-funzione ha portato invece a risultati inattesi. Il 24-2C ha identificato un maggior numero di difetti corrispondenti ad aree di perdita di spessore maculare all'OCT, tuttavia, una volta considerato il fisiologico "displacement" delle cellule ganglionari retiniche, la metà dei punti del pattern cadeva al di fuori dell'area maculare studiata con il protocollo di scansione OCT scelto per questo studio.

Nell'area maculare, infatti, le cellule ganglionari retiniche sono dislocate radialmente rispetto alla posizione dei fotorecettori stimolati dal campo visivo durante il test, fino ad un massimo di 2° come nel caso dei 4 punti centrali del 24-2 (28). Questo, pertanto, potrebbe voler dire che il 24-2C non aiuterebbe a migliorare la correlazione struttura-funzione rispetto al 24-2, anche se nuovi studi con differenti protocolli di scansione maculare con OCT potrebbero in futuro smentire questi primi risultati.

Differenti sono state anche le performance in termini di tempo di esecuzione tra i due test: tra il 24-2 SITA Standard e il 24-2C SITA Faster c'è stata una differenza di quasi 2 minuti. Al contrario, tra il 24-2 SITA Fast e il 24-2C SITA Faster la differenza è stata di soli 26 secondi a favore del 24-2C, rendendo clinicamente irrilevante la

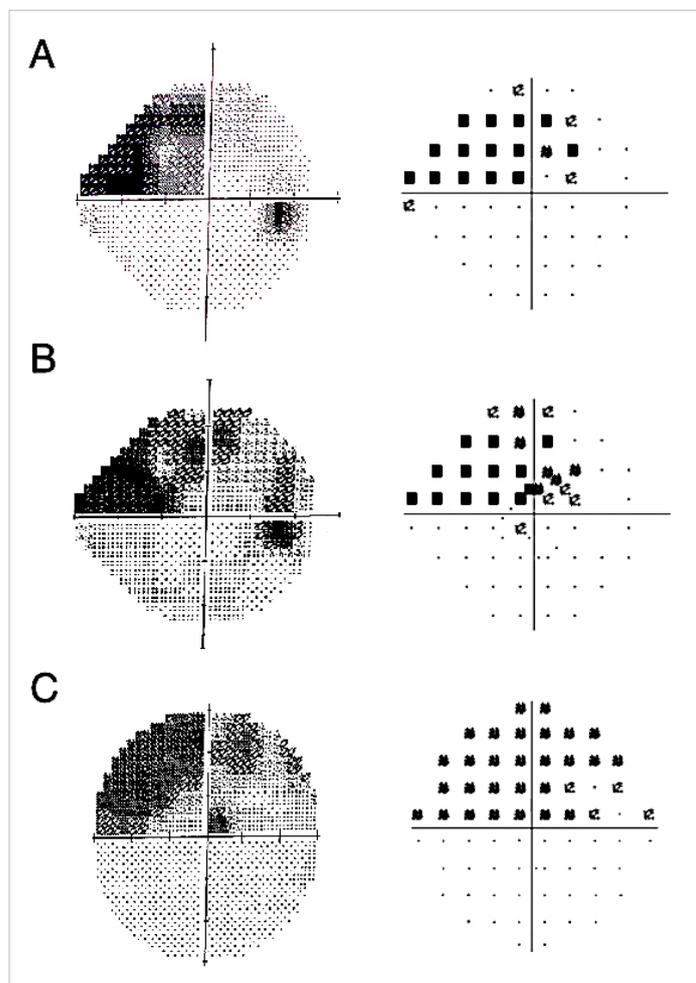


Figura 3 - Campi visivi di un paziente con danno arciforme superiore coinvolgente i 10° centrali. Le scale di grigio (sinistra) e le pattern deviation (destra) dei test 24-2 (A), 24-2C (B) e 10-2 (C) mostrano la caratterizzazione del danno con i diversi pattern.

differenza tra le due strategie di test.

Alla luce di questi risultati quindi il 24-2C può essere considerato un'alternativa valida al 24-2 avendo capacità comparabili nell'individuare il danno ma con i vantaggi di testare più punti nell'area centrale più vulnerabile e di tempi di esecuzioni ridotti (nel caso del 24-2 SITA standard) o equivalenti (nel caso del 24-2 SITA Fast), nonostante il maggior numero di punti di prova.

24-2C vs 10-2

Se da una parte il 24-2C è in grado di fornire risultati parzialmente migliori nei gradi centrali rispetto al 24-2, diversi studi si sono concentrati

nel testare se il 24-2C potesse fornire prestazioni simili al 10-2.

In un primo studio, quando confrontati, il 24-2C è stato in grado di segnalare come danneggiati un numero simile di punti identificati dal 10-2. Questo ha portato a proporre per alcuni pazienti, l'uso del 24-2C per una diagnosi precoce dei difetti centrali senza necessariamente ricorrere all'aggiunta del 10-2 come test complementare (26). Tuttavia, è necessario sottolineare che questi risultati in realtà sono piuttosto prevedibili in quanto, nello studio in questione sono stati confrontati solamente punti di prova in comune tra i due pattern.

Similmente al lavoro di comparazione tra il 24-2C e il 24-2 Phu e Kalloniatis hanno anche comparato 24-2C al 10-2, (29) ipotizzando però una maggiore capacità di quest'ultimo di caratterizzare i difetti centrali, per via del maggior numero di punti di prova, e di fornire una migliore concordanza struttura-funzione rispetto a quanto dimostrato dal 24-2C (25). I ricercatori hanno valutato 131 pazienti con glaucoma e 57 sospetti glaucoma. Ogni partecipante è stato sottoposto ai test campimetrici, utilizzando sia il 24-2C SITA Faster che il 10-2 SITA Fast, e all'imaging maculare OCT per le correlazioni struttura-funzione. I pattern 24-2C e 10-2 hanno mostrato indici globali (MD, PSD e sensibilità centrale media) simili, ovvero hanno rilevato una simile quantità di perdita del campo visivo centrale. Le differenze sono state invece più evidenti quando lo studio ha considerato il numero assoluto di cluster di riduzione del campo visivo centrale. Il 10-2 ha individuato infatti più cluster rispetto al 24-2C, rispecchiando la maggiore risoluzione del pattern 10-2. Il maggior numero di punti di prova del 10-2 ha anche permesso una maggiore concordanza struttura-funzione rispetto al pattern 24-2C, una volta considerato il displacement delle cellule ganglionari. Per lo stesso motivo e per la differente strategia di test

usata, inoltre, il 10-2 SITA Fast, ha confermato di essere più dispendioso in termini di tempo rispetto al 24-2C SITA Faster.

A metà 2021 Chakravarti e collaboratori (30) hanno presentato i risultati del lavoro riguardante la concordanza tra il 24-2C e il 10-2 nell'identificazione di danni perimetrici nei gradi centrali degli emicampi superiore e inferiore. Nello studio sono stati inclusi 162 occhi di pazienti con glaucoma, sospetto glaucoma e soggetti sani. Un maggior numero di difetti centrali è stato identificato dal 10-2 sia nell'emisfero superiore che inferiore, rispetto al 24-2C. Anche in questo caso, la differenza di difetti centrali rilevato con 10-2 probabilmente è attribuibile in parte al maggior numero di punti di prova nel pattern 10-2 rispetto ai 10 gradi centrali del pattern 24-2C (64 per il 10-2 e 22 per il 24-2C). Nonostante il maggior numero di difetti rilevati dal 10-2, la concordanza con il 24-2C per il rilevamento di qualsiasi danno perimetrico nei gradi centrali, basato sui criteri di total deviation (TD) e pattern deviation (PD), è stato considerato dagli autori da moderato a sostanziale. Questi risultati, suggeriscono gli autori, dimostrano la capacità di documentare i difetti centrali in pazienti con glaucoma con una minor necessità di effettuare un 10-2.

Conclusioni

Le più recenti evidenze dimostrano che il nuovo 24-2C può essere considerato un valido compromesso tra il 24-2 e 10-2, unendo in un solo test la possibilità di esaminare i settori periferici del campo visivo e le zone centrali più vulnerabili al danno glaucomatoso. I 10 punti di prova aggiuntivi nei 10° centrali infatti permettono di individuare difetti glaucomatosi centrali che potrebbero non essere diagnosticati con il 24-2 a causa del ridotto numero di punti di prova e la maggiore distanza tra questi. Al contempo è

stato dimostrato che il 24-2C è in grado di identificare difetti nei 10° centrali in modo comparabile al 10-2 ma con il vantaggio di un minor tempo di esecuzione del test.

Se il 24-2C consente potenzialmente una minore necessità di testare i pazienti con il 10-2, quest'ultimo dovrebbe essere comunque con-

siderato in pazienti con un maggior rischio di progressione nel campo visivo centrale poiché, dato il maggior numero di punti di prova nei 10°, permette una migliore caratterizzazione del danno e una migliore concordanza struttura-funzione, necessaria per valutare al meglio questi pazienti.

REFERENCES

1. Heijl A, Patella VM, Bengtsson B. *The Field Analyzer Primer: Excellent Perimetry*. 5th Ed. 2021.
2. Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol*. 1990;300(1):5-25.
3. Blumberg DM, De Moraes CG, Prager AJ, Yu Q, Al-Aswad L, Cioffi GA, et al. Association between undetected 10-2 visual field damage and vision-related quality of life in patients with glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(7):742-7.
4. Chun YS, Sung KR, Park CK, Kim HK, Yoo C, Kim YY, et al. Vision-related quality of life according to location of visual field loss in patients with glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2019;97(5):e772-9.
5. Heijl A, Lundqvist L. The Frequency Distribution of Earliest Glaucomatous Visual Field Defects Documented By Automatic Perimetry. *Acta Ophthalmol*. 1984;62(4):658-64.
6. Peters D, Bengtsson B, Heijl A. Threat to fixation at diagnosis and lifetime risk of visual impairment in open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2015;122(5):1034-9.
7. Traynis I, De Moraes CG, Raza AS, Liebmann JM, Ritch R, Hood DC. Prevalence and nature of early glaucomatous defects in the central 10° of the visual field. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(3):291-7.
8. Teixeira IC, Bresciani-Battilana E, Barbosa DTQ, Caixeta-Umbelino C, Paolera MD, Kasahara N. Correlation between the ganglion cell complex and functional measures in glaucoma patients and suspects. *Int Ophthalmol*. 2015;35(1):81-7.
9. Hangai M, Ikeda HO, Akagi T, Yoshimura N. Paracentral scotoma in glaucoma detected by 10-2 but not by 24-2 perimetry. *Jpn J Ophthalmol*. 2014;58(2):188-96.
10. Sullivan-Mee M, Karin Tran MT, Pensyl D, Tsan G, Katiyar S. Prevalence, Features, and Severity of Glaucomatous Visual Field Loss Measured with the 10-2 Achromatic Threshold Visual Field Test. *Am J Ophthalmol*. 2016;168:40-51.
11. De Moraes CG, Hood DC, Thenappan A, Girkin CA, Medeiros FA, Weinreb RN, et al. 24-2 Visual Fields Miss Central Defects Shown on 10-2 Tests in Glaucoma Suspects, Ocular Hypertensives, and Early Glaucoma. *Ophthalmology*. 2017;124(10):1449-56.
12. West ME, Sharpe GP, Hutchison DM, Rafuse PE, Shuba LM, Nicoleta MT, et al. Value of 10-2 Visual Field Testing in Glaucoma Patients with Early 24-2 Visual Field Loss. *Ophthalmology*. 2021;128(4):545-53.
13. Orbach A, Ang GS, Camp AS, Welsbie DS, Medeiros FA, Girkin CA, et al. Qualitative Evaluation of the 10-2 and 24-2 Visual Field Tests for Detecting Central Visual Field Abnormalities in Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2021;229:26-33.
14. Jung KI, Ryu HK, Hong KH, Kim YC, Park CK. Simultaneously performed combined 24-2 and 10-2 visual field tests in glaucoma. *Sci Rep*. 2021;11(1).
15. Chauhan BC, Garway-Heath DF, Goñi FJ, Rossetti L, Bengtsson B, Viswanathan AC, et al. Practical recommendations for measuring rates of visual field change in glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(4):569-73.
16. Wu Z, Medeiros FA, Weinreb RN, Zangwill LM. Performance of the 10-2 and 24-2 Visual Field Tests for Detecting Central Visual Field Abnormalities in Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2018;196:10-7.
17. Ehrlich AC, Raza AS, Ritch R, Hood DC. Modifying the Conventional Visual Field Test Pattern to Improve the Detection of Early Glaucomatous Defects in the Central 10°. *Transl Vis Sci Technol*. 2014;3(6):6.
18. Chen S, McKendrick AM, Turpin A. Choosing two points to add to the 24-2 pattern to better describe macular visual field damage due to glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(9):1236-9.
19. Montesano G, McKendrick AM, Turpin A, Brusini P, Oddone F, Fogagnolo P, et al. Do additional testing locations improve the detection of macular perimetric defects in glaucoma? *Ophthalmology*. 2021;
20. Roberti G, Manni G, Riva I, Holló G, Quaranta L, Agnifili L, et al. Detection of central visual field defects in early glaucomatous eyes: Comparison of Humphrey and Octopus perimetry. *PLoS One*. 2017;12(10).
21. De Moraes CG, Song C, Liebmann JM, Simonson JL, Furlanetto RL, Ritch R. Defining 10-2 visual field progression criteria: Exploratory and confirmatory factor analysis using pointwise linear regression. *Ophthalmology*. 2014;121(3):741-9.

22. Hood DC, Raza AS, de Moraes CG V, Liebmann JM, Ritch R. Glaucomatous damage of the macula. *Prog Retin Eye Res.* 2013;32(1):1–21.
23. Kim HS, Yang H, Lee TH, Lee KH. Diagnostic value of ganglion cell-inner plexiform layer thickness in glaucoma with superior or inferior visual hemifield defects. *J Glaucoma.* 2016;25(6):472–6.
24. Heijl A, Patella VM, Chong LX, Iwase A, Leung CK, Tuulonen A, et al. A New SITA Perimetric Threshold Testing Algorithm: Construction and a Multicenter Clinical Study. *Am J Ophthalmol.* 2019;198:154–65.
25. Phu J, Kalloniatis M. Ability of 24-2C and 24-2 Grids to Identify Central Visual Field Defects and Structure-Function Concordance in Glaucoma and Suspects. *Am J Ophthalmol.* 2020;219:317–31.
26. Thomas Callan, Sophia Yu, Gary C Lee, Angie Covita TS. Evaluation of the SITA Faster 24-2C visual field test | IOVS | ARVO Journals. Available from: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2693555&resultClick=1>
27. Lee GC, Yu S, Callan T, Durbin MK, Covita A, Severin T. Diagnostic Efficacy of 24-2 and 24-2C SITA Faster Global Summary Indices. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(9):2455.
28. Drasdo N, Millican CL, Katholi CR, Curcio CA. The length of Henle fibers in the human retina and a model of ganglion receptive field density in the visual field. *Vision Res.* 2007;47(22):2901–11.
29. Phu J, Kalloniatis M. Comparison of 10-2 and 24-2C Test Grids for Identifying Central Visual Field Defects in Glaucoma and Suspect Patients. *Ophthalmology.* 2021;
30. Chakravarti T, Moghadam M, Proudfoot JA, Weinreb RN, Bowd C, Zangwill LM. Agreement between 10-2 and 24-2C Visual Field Test Protocols for Detecting Glaucomatous Central Visual Field Defects. *J Glaucoma.* 2021;30(6):E285–91.



Michele Marraffa

Direttore Responsabile dell'U.O.C. di Oculistica dell'Ospedale Orlandi di Bussolengo



Riflessioni "acute" sul glaucoma da chiusura d'angolo

Abstract: *Curare correttamente una malattia infida e pericolosa come il Glaucoma da Chiusura d'Angolo (GCA) significa saper discriminare le diverse forme cliniche con cui esso si presenta, costituite da: GCA Acuto, GCA Intermittente, GCA Cronico, GCA Acuto Cronizzato e Angolo Stretto Asintomatico.*

Il comune denominatore di dette forme è l'aspetto anatomico-biometrico di un angolo di ampiezza ridotta, su cui intervengono fattori che possono restringere ulteriormente l'angolo o chiuderlo completamente.

Spesso quando si parla delle varianti cliniche di GCA si usa impropriamente il termine generico di Glaucoma ad Angolo "Chiuso", volendo invece indicare una forma specifica in cui l'angolo è stretto e non chiuso. È evidente che questo modo di dire genera confusione, mentre l'adozione di una corretta terminologia diventa sostanziale per evitare errori ed impostare la terapia corretta.

Angolo stretto ed angolo chiuso non sono la stessa cosa. L'angolo stretto può rimanere tale e silente per tutta la vita o evolvere per essere curato. L'angolo chiuso è una urgenza clinico-terapeutica-assistenziale.

La terminologia corretta ci aiuta a inquadrare meglio le forme di GCA ed a curare meglio.

Keywords: *Glaucoma Chiusura d'Angolo, varianti cliniche GCA, terminologia GCA.*

Questo articolo non ha la pretesa di essere un'esposizione sul Glaucoma Primario da Chiusura d'Angolo, ma un'argomentazione che ci incoraggi a riflettere su una malattia infida e pericolosa, che ha una sua identità ben definita, che richiede di essere ben riconosciuta, per cui l'utilizzo di una terminologia corretta diventa costruttivo per il suo inquadramento.

Il Glaucoma da Chiusura Angolare (GCA) fa parte di quei Glaucomi misconosciuti e non sempre ben inquadrati, che il Prof. Luciano Bonomi amava definire "argomento stranamente negletto" (1) e per questo motivo si auspicava che la

sua migliore conoscenza potesse essere utile per una impostazione terapeutica più efficace.

Non è infrequente che il GCA non venga diagnosticato, o che venga confuso con una forma di Glaucoma ad Angolo Aperto e perfino con la forma di Glaucoma a Pressione Normale, o che venga identificato solo e solamente con la forma fenotipica più conclamata: il Glaucoma Acuto.

Sono stati utilizzati altri termini per indicare il GCA (2): Glaucoma ad Angolo Chiuso, ad Angolo Stretto, Irritativo, Strisciante ed altri. Tutti hanno contribuito ad aumenta-

re la confusione sul suo inquadramento clinico-patogenetico-terapeutico.

Le motivazioni della confusione sono dovute al fatto che il Glaucoma da Chiusura Angolare non è una ed una sola entità clinica, ma è un capitolo che comprende forme di Glaucoma che hanno presentazioni cliniche differenti, il cui denominatore comune è rappresentato dall'aspetto anatomico di un angolo camerulare di ridotta ampiezza, il quale può essere completamente chiuso o semplicemente stretto.

È evidente che il Glaucoma con un angolo chiuso richiede una attenzione clinico-terapeutica differente da quella di un Glaucoma con angolo stretto.

Diventa quindi di sostanziale importanza utilizzare la terminologia corretta quando parliamo di GCA, per indicare la forma clinica a cui facciamo riferimento.

Non è inconsueto, che durante le trattazioni sull'argomento o in occasione di incontri scientifici, si parli di Glaucoma ad Angolo Chiuso, pur tuttavia volendosi riferire al Glaucoma con Angolo Stretto.

Nei convegni dedicati all'argomento per sinteticità di eloquio spesso si usa impropriamente il termine "Chiuso", volendo invece indicare una variante clinica di Glaucoma da Chiusura Angolare, cioè una forma di Glaucoma dove l'angolo è stretto e non chiuso.

Il giovane discente, il Medico in formazione, lo Specializzando in Oculistica, che non abbia ancora una conoscenza completa dell'argomento, è indotto a fare confusione e a considerare che il Glaucoma ad Angolo Stretto ed il Glaucoma ad Angolo Chiuso siano sinonimi della stessa entità clinica.

Quindi erroneamente è portato a pensare: Glaucoma da Chiusura d'Angolo = Glaucoma ad Angolo Chiuso. No, non è così!

Parlare di Glaucoma ad Angolo Chiuso vuol di-

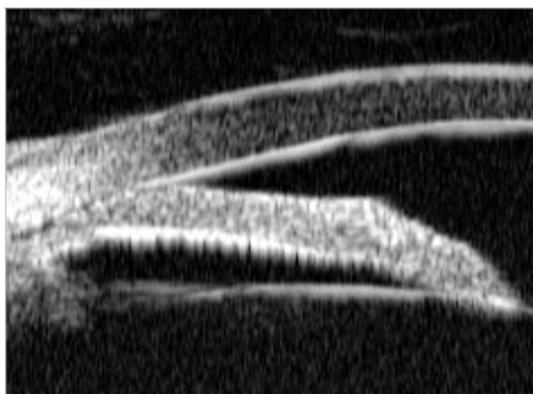


Figura 1 - Esame UBM di angolo camerulare chiuso.

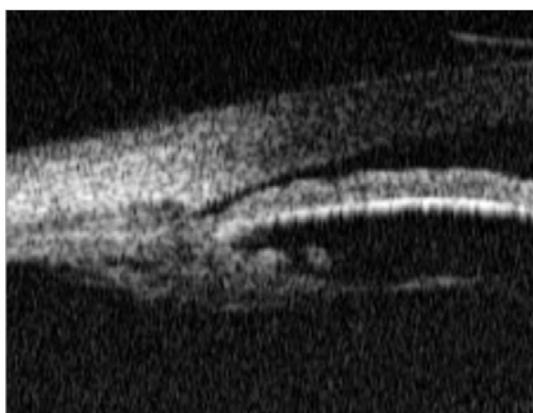


Figura 2 - Esame UBM di angolo camerulare stretto.

re riferirsi solo alle forme cliniche di Glaucoma che hanno l'angolo chiuso (Fig. 1): il Glaucoma Acuto e il Glaucoma Acuto Cronicizzato.

Sappiamo però che il Glaucoma da Chiusura Angolare comprende anche forme in cui l'angolo non è chiuso, ma è semplicemente stretto (Fig. 2).

La necessità di essere precisi nel distinguere i due aspetti clinici, di angolo chiuso e di angolo stretto, è fondamentale per il migliore approccio clinico-assistenziale-terapeutico ed anche perché nel gruppo dei GCA si inserisce quello che è l'"Angolo Stretto Asintomatico". È questo quell'angolo che ha le caratteristiche anatomiche di un angolo stretto ed in quanto tale può andare incontro ad occlusione, per cui di diritto rientra nella classificazione dei GCA .

Esso tuttavia rappresenta una situazione in cui, pur essendoci un aumentato rischio di

Glaucoma, non ci sono segni di Glaucoma e la malattia non è presente (3).

L'Angolo Stretto Asintomatico richiede ulteriore attenzione e precisione nel disquisire dei Glaucoma da Chiusura Angolare, in modo da non incorrere nell'errore di pensare che esso abbia la necessità di una impostazione terapeutica obbligatoria. Ci sono situazioni in cui l'Angolo Stretto Asintomatico richiede la prescrizione di una adeguata terapia ed altre invece in cui questa non è necessaria. La presenza dell'Angolo Stretto Asintomatico indica l'aumentata probabilità di avere la malattia ed è compito dell'Oculista distinguere le situazioni e comportarsi di conseguenza.

Voglio precisare che nell'esposizione sopra riportata mi sono riferito solo alle forme primarie di GCA, avendo voluto affrontare l'argomento unicamente da un punto di vista semantico, di importanza della terminologia.

In definitiva la classificazione clinica del Glaucoma da Chiusura Angolare comprende (2 -4):

1) *Glaucoma da Chiusura d'Angolo Acuto*

2) *Glaucoma da Chiusura d'Angolo Intermittente*

3) *Glaucoma da Chiusura d'Angolo Cronico*

4) *Glaucoma da Chiusura d'Angolo Acuto Cronicizzato*

5) *Angolo Stretto Asintomatico*

Il comune denominatore di tutte le forme è l'aspetto anatomico-biometrico di un angolo di ampiezza ridotta, su cui intervengono fattori scatenanti che portano al manifestarsi delle diverse forme cliniche.

Quindi parlare di angolo stretto e di angolo chiuso non è la stessa cosa, perché l'angolo stretto può rimanere tale e silente per tutta la vita o andare nel tempo incontro a quadri che vanno definiti e curati. Al contrario l'angolo chiuso è una entità già in atto, che richiede l'urgenza clinico-assistenziale.

Usare la terminologia corretta ci aiuta a capire meglio ed a curare meglio.

REFERENCES

1. *I glaucomi da Chiusura d'Angolo: L. Bonomi. Ed. I.N.C., 1995; Presentazione.*
2. *I glaucomi da Chiusura d'Angolo: L. Bonomi. Ed. I.N.C., 1995; Terminologia e Classificazione, pp 9 – 13.*
3. *I glaucomi da Chiusura d'Angolo: L. Bonomi. Ed. I.N.C., 1995; Angolo Stretto asintomatico, pp 93 – 102.*
4. *Il Glaucoma: S. Gandolfi. Mattioli 1885 S.P.A., 2005; I Fenotipi di Glaucoma: il Glaucoma Primario ad Angolo Chiuso, pp 231 – 244.*



Vincenzo Ramovecchi¹, Fabrizio Franco², Giuseppe R. Barbera²

¹Dipartimento di Oftalmologia Ospedale di San Severino Marche e Macerata, San Severino Marche - Macerata

²Dipartimento di Oftalmologia, AOU Careggi, Firenze



Colorazione XEN 45 con Trypan Blue: semplice ed efficace tecnica per migliorare la visualizzazione intraoperatoria

Abstract: Xen Gel Stent 45 (Allergan, Irvine, CA) è un tubo idrofilo di gelatina a base di collagene di 6 mm di lunghezza il cui impianto determina un canale di comunicazione tra la camera anteriore e lo spazio sottocongiuntivale, consentendo il deflusso dell'umore acqueo. Lo XEN è un dispositivo per la chirurgia del glaucoma ab-interno, ha un ottimo profilo di sicurezza e rappresenta un modo poco invasivo per ridurre la pressione intraoculare. Uno dei suoi punti deboli è la difficile visualizzazione dell'impianto durante l'intervento chirurgico specialmente se si instaura un'emorragia sottocongiuntivale. Lo scopo di questo articolo è descrivere una semplice ed efficace tecnica di colorazione per migliorare la visualizzazione del dispositivo durante l'impianto.

Keywords: Glaucoma, XEN implant, Minimally invasive glaucoma surgery

Introduzione

Il glaucoma è una neuropatia ottica che può portare a cecità progressiva e irreversibile (1). In prima battuta la patologia è gestita mediante terapia medica o terapia laser. In caso di progressione della patologia e di scarso controllo del tono endoculare si può rendere necessario un trattamento chirurgico (2, 3).

La trabeculectomia ed i dispositivi di drenaggio sono attualmente considerati il Gold standard per la gestione chirurgica del glaucoma (4,5).

Recentemente sono state introdotte procedure meno invasive note come MIGS (minimally inva-

sive glaucoma surgery). Esse hanno registrato risultati positivi e presentano potenzialmente meno complicazioni (ad esempio ipotonia o endoftalmite) rispetto alla chirurgia tradizionale (6,7). I dispositivi MIGS consentono di controllare la pressione endoculare sfruttando, a seconda del dispositivo, una delle seguenti vie di deflusso: lo spazio sopracoroidale, migliorando il drenaggio uveosclerale; il canale di Schlemm potenziando il deflusso trabecolare, e lo spazio subcongiuntivale aprendo una via di deflusso artificiale (8).

Lo Xen Gel Stent (Allergan, Irvine, CA) è un tubo

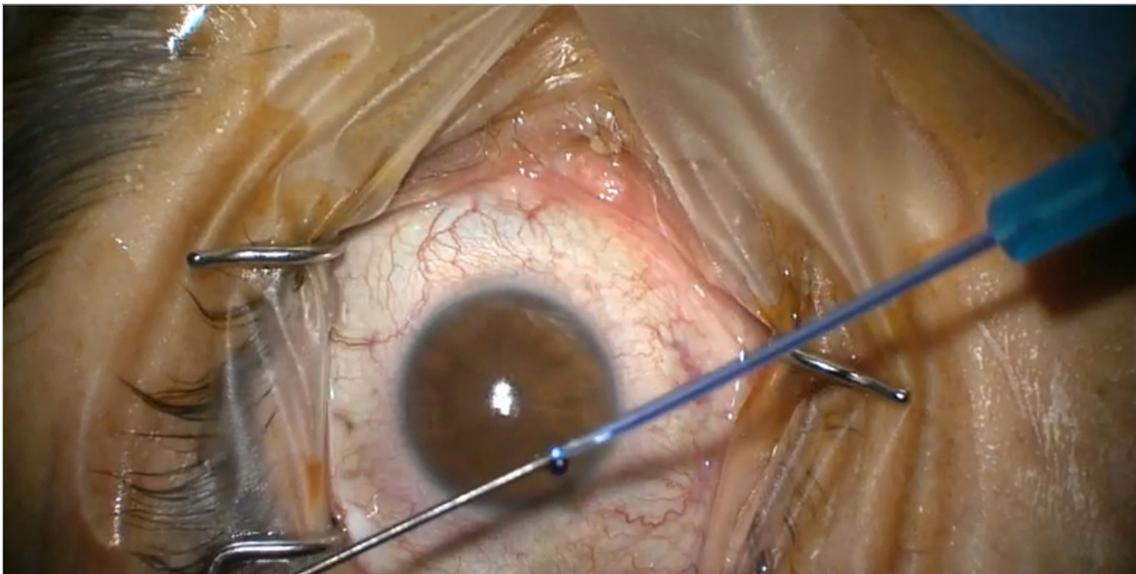


Figura 1

idrofilo di gelatina a base di collagene di 6 mm di lunghezza che crea un canale di comunicazione tra la camera anteriore e lo spazio sottocongiuntivale consentendo il deflusso dell'umore acqueo e quindi la riduzione della IOP (9). Lo stent viene impiantato con un approccio ab-interno, e per la sua biocompatibilità, non provoca reazioni da corpo estraneo (10). Il dispositivo è morbido e flessibile: una volta impiantato si idrata entro 1-2 minuti e ciò conferisce una grande stabilità in modo da ridurre al minimo fenomeni di migrazione o erosione e scongiurando eventuali danni all'endotelio corneale (10). L'impianto di Xen Gel Stent può essere eseguito da solo o in combinazione con la chirurgia della cataratta. In entrambi i casi, è stato dimostrato che riduce significativamente sia la IOP sia la necessità di farmaci antiglaucoma con un effetto paragonabile a quello della trabeculectomia, ma con un profilo di sicurezza migliore (7,11).

Tecnica chirurgica

Per migliorare la visualizzazione del dispositivo durante l'impianto, abbiamo colorato il dispositivo XEN 45 con Trypan Blue 0,1% (Ofthal Blue, Alfa Intes) (Fig. 1). L'iniezione di Mitomicina C può causare un'emorragia sottocongiuntivale, rendendo

difficile la visualizzazione del dispositivo nell'area target. Lo staining permette di distinguere più facilmente il dispositivo dai tessuti circostanti, facilitando così il controllo del suo posizionamento (Fig. 2). Abbiamo posizionato una cannula da 23 Gauge sulla siringa contenente il Trypan Blue: poi abbiamo inserito la cannula in corrispondenza della bocca dell'iniettore XEN. Abbiamo quindi iniettato delicatamente il Trypan Blue per ottenere la colorazione del dispositivo XEN.

Dopo l'anestesia topica, sono stati tracciati dei punti di riferimento per contrassegnare un'area target di 3x3 mm nella congiuntiva superonasale. Un'altra area, a 3 mm di distanza dalla prima, è stata quindi contrassegnata nel fornice posteriore come sito di iniezione di Mitomicina C (MMC). È stato quindi utilizzato un ago da 27 Gauge per iniettare 0,1 cc di MMC 0,01% (preparazione galenica della farmacia ospedaliera) a livello sottocongiuntivale. Sono stati creati dei tunnel corneali e visualizzato l'angolo iridocorneale con una lente gonioscopica. Dopo aver riempito la camera anteriore prima con Lidocaina 1% e poi con viscoelastico (Johnson & Johnson Vision Healon GV Pro), è stato inserito attraverso il tunnel corneale, nel quadrante inferiore-tem-



Figura 2

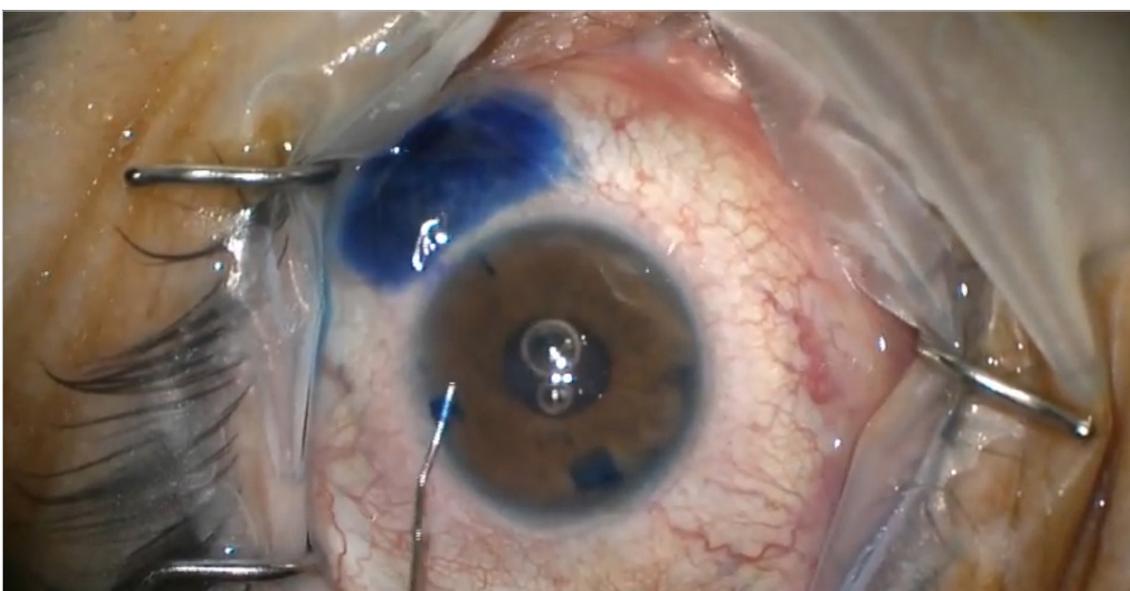


Figura 3

porale, l'iniettore precaricato. Lo XEN 45 è stato quindi collocato nella posizione ideale, ovvero supero-nasalmente, sotto visione gonioscopica. Infine, il viscoelastico è stato rimosso dalla camera anteriore e del Trypan Blue 0,1% è stato iniettato in CA per innescare il priming della bozza, permettendo di visualizzarla con maggiore facilità e permettendo di verificare il funzionamento del dispositivo. Successivamente la CA è stata lavata con BSS. Il giorno dopo l'intervento, nessuna traccia di Trypan rimane nella bozza o

nella camera anteriore. L'intervento si conclude con l'idrosutura delle incisioni corneali.

Discussione

La colorazione con Trypan Blue ha dimostrato di essere di grande aiuto nell'esecuzione della procedura chirurgica rendendola molto più semplice e sicura (14). Oltre alla sua applicazione nella chirurgia della cataratta, nel trapianto di cornea e nella rimozione dell'ERM, ha molte applicazioni negli interventi di glaucoma (15). Il Trypan

Blue è già stato descritto nelle valutazioni della pervietà del dispositivo di filtraggio e del drenaggio della bozza (16); evidenzia la posizione esatta della goniotomia, della trabeculectomia e del posizionamento dello XEN, poiché colora selettivamente il trabecolato (17). Oltre alla sua applicazione nell'impianto primario dello XEN, è stato anche descritto come ausilio in caso di "needling" per il fallimento della bozza filtrante con lo scopo di evidenziare la filtrazione (18). Il Trypan Blue è risultato sicuro per le cellule endoteliali e trabecolari (11). Ormai la maggior parte dei chirurghi hanno esperienza nel suo utilizzo ed è inoltre facilmente disponibile.

Conclusione

Il successo dell'impianto di XEN si basa sul suo corretto posizionamento: è fondamentale avere una buona visibilità del dispositivo durante tutta la chirurgia. Il Trypan Blue rende il dispositivo sempre visibile consentendo al chirurgo una chirurgia più semplice ed immediata.

Ringraziamenti

Ringraziamo il dott. Fabrizio Marchesani per l'assistenza in sala operatoria e per il supporto nella creazione ed esecuzione di questa nuova tecnica di colorazione.

REFERENCES

1. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, et al. (2014) Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 121(11):2081–2090
2. Newman-Casey PA, Robin AL, Blachley T., et al. (2015). The most common barriers to glaucoma medication adherence: a cross sectional survey. *Ophthalmology* 122 (7): 1308-1316.
3. Lemij HG, Hoevenaars JG, van der Windt C, et al. (2015) Patient satisfaction with glaucoma therapy: reality or myth? *Clin Ophthalmol* 9:785–793
4. Fernández S, Pardiñas N, Lalién JL, et al. Long-term tensional results after trabeculectomy. A comparative study among types of glaucoma and previous medical treatment. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2009;84(7):345–352.
5. Ansari E. An update on implants for minimally invasive glaucoma surgery (MIGS) *Ophthalmol Ther*. 2017;6(2):233–241
6. Kerr NM, Wang J, Barton K. Minimally invasive glaucoma surgery as primary stand-alone surgery for glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol*. 2017;45(4):393–400
7. Marcos Parra MT, Salinas López JA, López Grau NS, et al. XEN implant device versus trabeculectomy, either alone or in combination with phacoemulsification, in open-angle glaucoma patients; Graefes *Arch Clin Exp Ophthalmol*. (2019) 257(8):1741-1750
8. Lavia C, Dallorto L, Maule M, Ceccarelli M, Fea AM (2017) Minimally-invasive glaucoma surgeries (MIGS) for open angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 12(8):e0183142.
9. De Gregorio A, Pedrotti E, Stevan G, Bertoncello A, Morselli S. XEN glaucoma treatment system in the management of refractory glaucomas: a short review on trial data and potential role in clinical practice. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:773-782
10. Lewis R. Ab-interno approach to the subconjunctival space using a collagen glaucoma stent. *J cataract refract sur*. 2014;40:1301-1306
11. Hohberger B1, Welge-Lüßen UC2, Lämmer R2. MIGS: therapeutic success of combined Xen Gel Stent implantation with cataract surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018 Mar;256(3):621-625.
12. B. Gupta C, Mathews D. XEN® stent complications: a case series. *BMC Ophthalmol*. 2019;19(1):253. Published 2019 Dec 12. doi:10.1186/s12886-019-1267-y
13. C. Sng CCA, Chew PTK, Htoon HM, Lun K, Jeyabal P, Ang M. Case Series of Combined XEN Implantation and Phacoemulsification in Chinese Eyes: One-Year Outcomes. *Adv Ther*. 2019 Dec;36(12):3519-3529
14. Tsaousis KT, Kopsachilis N, Tsinoopoulos IT, Dimitrakos SA, Kruse FE, Welge-Luessen U. Time-dependent morphological alterations and viability of cultured human trabecular cells after exposure to Trypan blue. *Clin Exp Ophthalmol* 2013; 41:484–490
15. Jhanji V, Chan E, Das S, et al. Trypan blue dye for anterior segment surgeries. *Eye* 2011;25:1113-1120.
16. Grover DS, Fellman RL. Confirming and establishing patency of glaucoma drainage devices using trypan blue. *J Glaucoma* 2013; 22:e1–e2
17. Rodrigues EB, Costa EF, Penha FM, et al. The use of vital dyes in ocular surgery. *Surv Ophthalmol*. 2009 Sep-Oct;54(5): 576-617
18. Ferreira NP, Pinto JM, Teixeira F, Pinto LA. XEN Gel Stent Early Failure-dye-enhanced Ab-externo Revision. *J Curr Glaucoma Pract* 2018;12(3):139-141



Amedeo Lucente
Oculista libero professionista



Osservazioni sulla struttura e funzione della macula

Abstract: L'articolo muove dall'esigenza di offrire un contributo sulle nuove acquisizioni fisiopatologiche della retina maculare specialmente ai giovani oftalmologi in formazione. L'importanza crescente che stanno assumendo le cellule del Müller fornisce nuove chiavi di lettura in molte patologie al polo posteriore. La disamina della letteratura offre un proficuo terreno di consultazione e studio per affrontare, con nuovi mezzi di lettura, le alterazioni cellulari che intervengono in area maculare, e che sono i prodromi per le più frequenti ed importanti maculopatie.

Keywords and abbreviations: GCL Ganglion Cell Layer, GLAST Glutamate uptake Transporter, ELM External Limiting Membrane, EMR Epiretinal Membrane, HFL Henle Fiber Layer, ILM Inner Limiting Membrane, INL Inner Nuclear Layer, IPL Inner Plexiform Layer, MH Macular Holes, NFL Nerve Fiber Layer, ONL Outer Nuclear Layer, OPL Outer Plexiform Layers, PRS Photoreceptor Segments, RPE Retinal Pigment Epithelium, SCE Stiles Crawford Effect.

Brevi notizie storiche

La fovea costituisce il centro anatomico e fisiologico della macula. Nel corso degli anni si sono alternate molte denominazioni per descrivere l'area retinica compresa tra le arcate vascolari: area centralis, retina centrale, spot giallo, polo posteriore. Tra queste denominazioni la più utilizzata per quest'area di colore più intenso, con una disposizione dei vasi del tutto particolare, che si dirada verso il centro, è macula lutea; sottintende i 15°-20° gradi del campo visivo centrale.

La descrizione topografica ed istologica di questo importante territorio retinico è stata largamente riferita in letteratura. I fotorecettori e le cellule del Müller, com'è noto, assumono in

quest'area un orientamento del tutto particolare, per favorire la più efficiente visione distinta e il miglior rapporto trofico intercellulare.

La determinazione della macula anatomicamente caratterizzata risale al 1782. Si deve la sua individuazione agli studi di Francesco Buzzi (1751-1805), che svolse la sua attività di oftalmologo nell'Ospedale Maggiore di Milano. Questo medico oculista italiano poco conosciuto, per primo si accorse della particolarità anatomica di quest'area di colorito giallastro, posizionata lateralmente alla papilla ottica, in seguito denominata macula lutea [1,2].

Il termine deriva dal latino: macula, macchia, chiazza, e lutea, giallo.

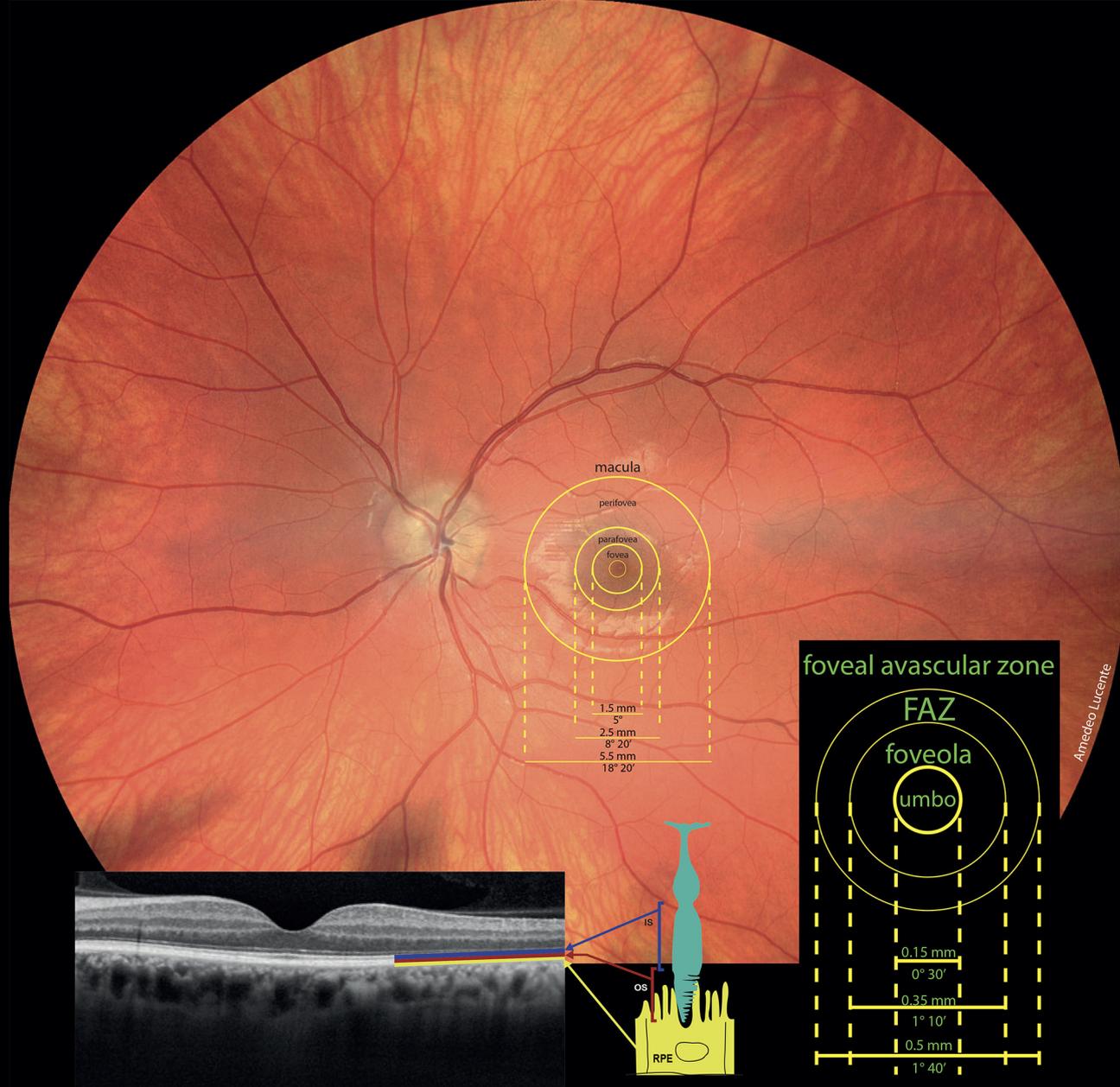


Figura 1 - Fotografia della retina umana al polo posteriore con sovrapposizione di diagrammi che delimitano idealmente le singole aree retiniche con le loro relative dimensioni.

Dieci anni dopo, nel 1791, Samuel Thomas von Sömmerring (1755–1830), medico, anatomista, antropologo, paleontologo e inventore, famoso tra l'altro per i suoi studi sul sistema nervoso, uno dei più importanti scienziati tedeschi e mondiali del tempo, studiò, in modo sistematico, tale formazione retinica.

Nel 1795, alla Società delle Scienze di Gottinga, prestigiosa accademia della Bassa Sassonia in Germania Sömmerring, nella comunicazione dal titolo *“De Foramine Centrali Limbo Luteo cincto Retinae Humanae. Commentationes Societatis Regiae Scientiarum Gottingensis”*, suggellò de-

finitivamente l'esistenza della fovea, come un foro al centro della retina, e definendola *“foraminulum centrale retinae”* [3].

Nello stesso anno Francesco Buzzi prontamente rispose al Sömmerring, chiarendo la vera natura della fovea centralis: non era affatto un foro, ma una zona centrale circoscritta più sottile del tessuto retinico (Fig. 1) [4].

Organizzazione strutturale e funzionale

L'organizzazione strutturale e funzionale della retina, specialmente in area maculare, deve essere ancora pienamente compresa. Le sue

caratteristiche istologiche e cellulari sono state recentemente rivalutate non senza suscitare perplessità interpretative per l'attività funzionale dei singoli elementi cellulari e i loro rapporti. Nei vertebrati, com'è noto, la retina è disposta a strati, dal vitreo verso la sclera; le cellule recettoriali fotosensibili si trovano posizionate al lato opposto, al termine del percorso che la luce percorre all'interno della retina.

Questa condizione impone alle informazioni luminose d'intercettare gli elementi cellulari intraretinici prima di colpire i fotorecettori. Queste apparenti incongruenze trovano spiegazioni nel rapporto trofico e strutturale che si instaura tra fotorecettori e cellule dell'epitelio pigmentato retinico RPE, Retinal Pigment Epithelium, barriera finale dove si infrange e si assorbe l'energia residua dei fotoni provenienti dal mondo esterno.

Gli elementi cellulari retinici compresi i loro organuli, con dimensioni vicino alla lunghezza d'onda del visibile, d'altra parte non costituiscono più di tanto un impedimento al percorso della luce; tuttavia, inevitabilmente, comportano una relativa interferenza con riflessione e diffusione degli stimoli luminosi provenienti dal mondo esterno [5]. Una parte sostanziale della luce incidente viene infatti dispersa a livello delle cellule neuronali, fotorecettori, assoni e dalle sinapsi d'interconnessione. In alcune ricerche è stato previsto quanto la diffusione possa ridurre la sensibilità visiva nel percorso intraretinico; l'acutezza visiva diminuisce com'è possibile rilevare dalla variazione del rapporto segnale-rumore [6].

Altro impedimento è costituito dai vasi sanguigni intraretinici con relativi angioscotomi.

L'insieme degli ostacoli dovuti alla struttura retinica concorre ad indebolire la qualità, la definizione e il contrasto finale dell'immagine inviata, tramite gli assoni gangliari, alla corteccia calcarina; la perdita della qualità è ripagata da motivi trofici e strutturali [6,7] (Fig. 3).

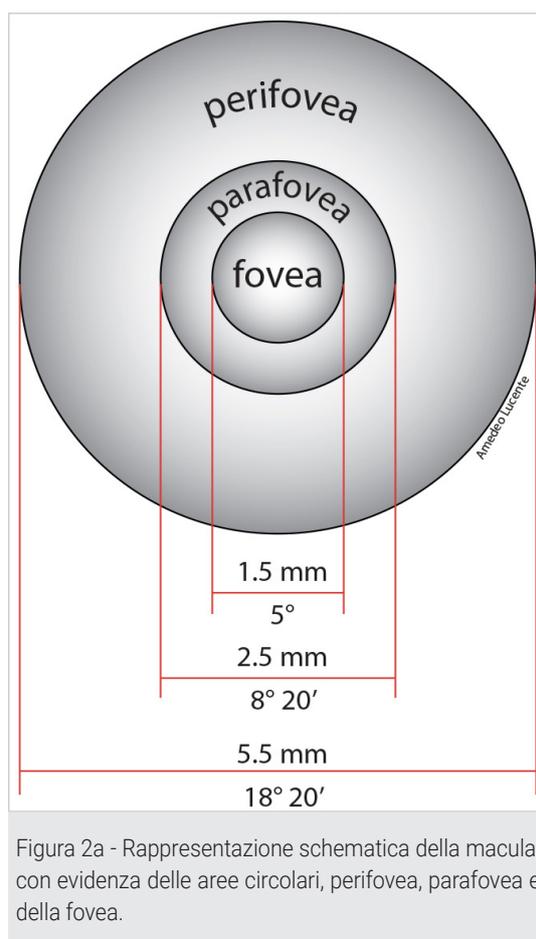


Figura 2a - Rappresentazione schematica della macula, con evidenza delle aree circolari, perifovea, parafovea e della fovea.

Nei vertebrati ci sono stati vari adattamenti retinici durante l'evoluzione al fine di ridurre al minimo la dispersione nel percorso retinico e aumentare la risoluzione finale delle immagini. È stato dimostrato, per la retina dei mammiferi non primati e interpretato come possibile anche per la retina umana e aviaria, che le cellule del Müller intervengono nel migliorare la resa del percorso luminoso intraretinico, agendo come "fibre ottiche viventi".

"Müller cells are living optical fibers": è il titolo del lavoro di Franze et al. pubblicato nel 2007. Tra i primi tale autore individua le cellule del Müller come guida funzionale per gli stimoli luminosi nel percorso intraretinico [8].

È stato constatato che l'azione di queste cellule di collegamento e supporto per fotorecettori, bipolari e gangliari rallenta in buona parte la perdita del segnale che attraversa gli strati retinici

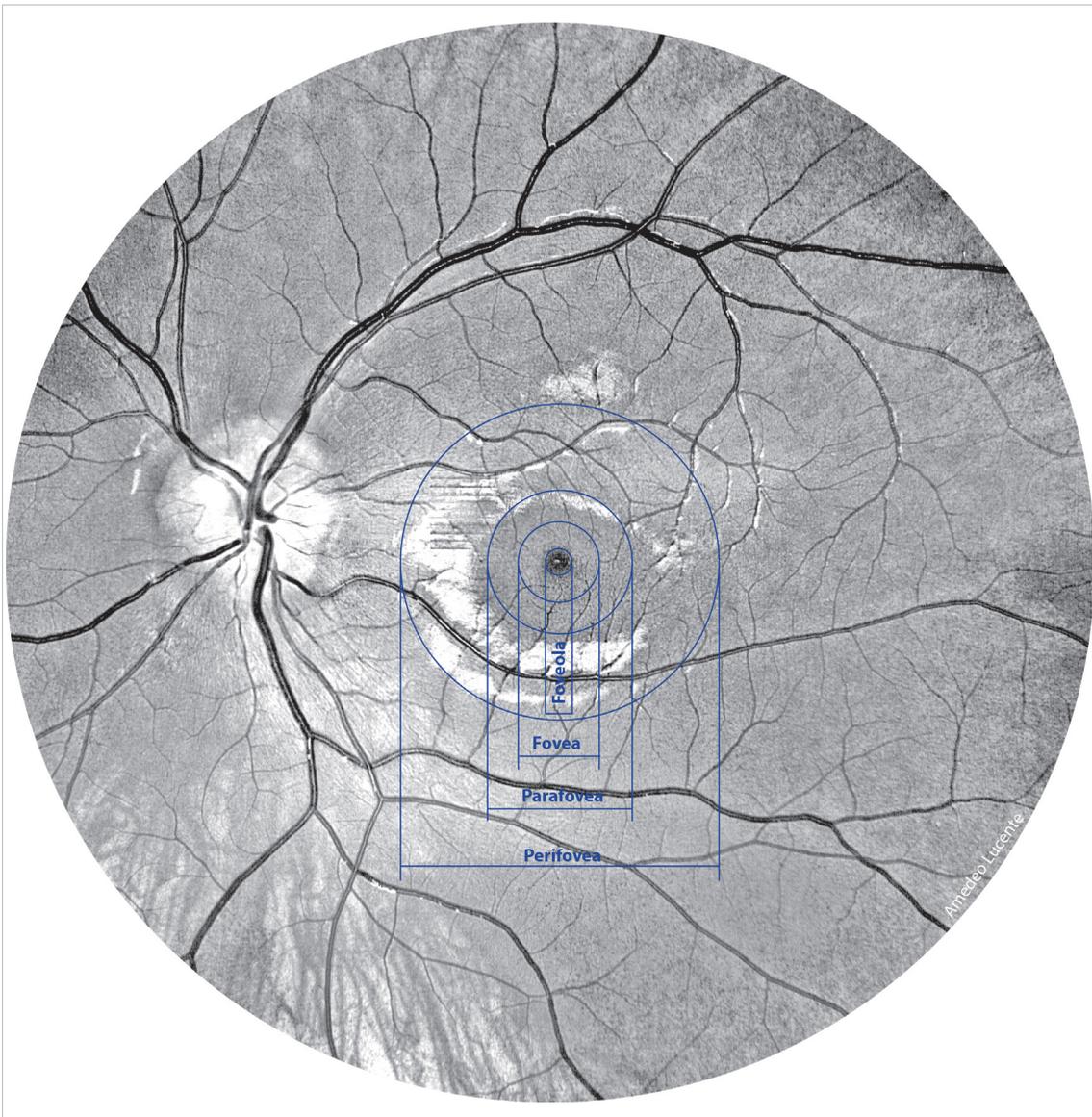


Figura 2b - Fotografia anetrta modificata della macula per evidenziarne la vascolarizzazione.

(Fig. 4) [6→9].

Le cellule del Müller, principali unità macrogliali della retina nei vertebrati di forma radiale, attraversano l'intero spessore della retina neurale, dalla superficie vitreale, contribuendo a formare la membrana limitante interna ILM Inner Limiting Membrane, ai nuclei dei fotorecettori, partecipando, in modo preponderante, alla formazione della lamina limitante esterna ELM External Limiting Membrane [10→16].

La parte terminale dei loro processi citoplasmatici concorrono a convogliare la luce, bypassan-

do la diffusione dovuta alle fibre nervose e alle sinapsi nella retina interna [16,17].

In fisica per diffusione o dispersione ottica, fenomeno noto anche come scattering, si intende l'interazione radiazione-materia in cui onde o particelle vengono deflesse in maniera confusa, casuale, per collisione con altre particelle o onde; al contrario, nella riflessione e rifrazione, le traiettorie cambiano regolarmente, in modo prevedibile. I quanti di luce trasportati ai fotorecettori, convogliati dalle cellule del Müller, sono trasformati in impulsi negli assoni gangliari; tra numero di

FOVEA

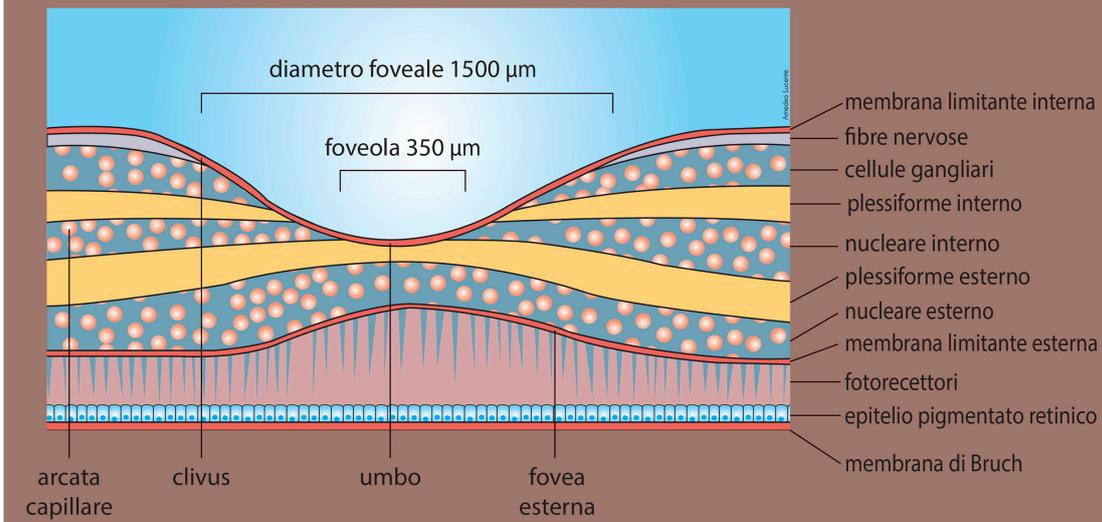


Figura 3 - Figura schematica della fovea

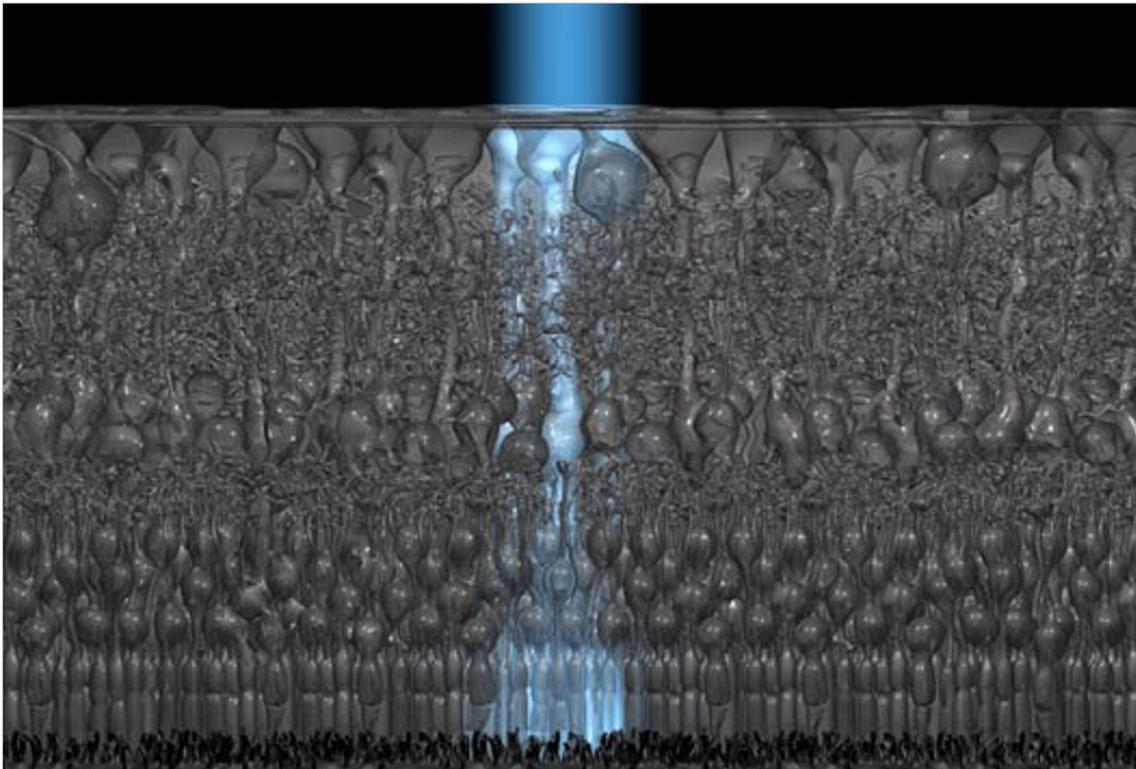


Figura 4 - In questo schema sono indicati i diversi strati della retina presenti nei vertebrati. L'immagine luminosa che percorre lo spessore retinico rappresenta una cellula del Müller; le loro terminazioni si espandono sulla superficie interna della retina. (by <http://www.vision-research.eu>)

particelle o fotoni incidenti sulla retina, impulsi trasportati dagli assoni e densità delle cellule del Müller esiste una precisa corrispondenza [8]. Altro dato non trascurabile in molte specie è che

il numero delle cellule del Müller sia approssimativamente uguale al numero dei coni. Ogni cono ha la sua cellula del Müller dedicata nell'area centrale; questa condizione contribui-

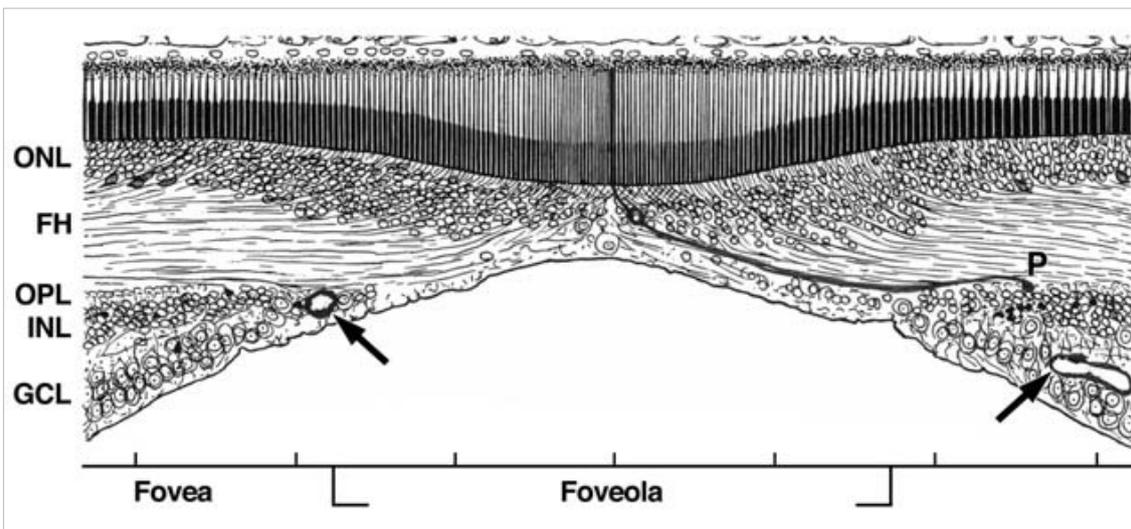


Figura 5 - Disegno modificato della foveola di macaco secondo Polyak (1941). È evidenziato nella foveola in nero un cono con il segmento esterno ed interno per mostrare la lunghezza del suo assone e lo spostamento del peduncolo sinaptico (P) dal corpo cellulare. La freccia a destra indica i capillari che formano la zona avascolare foveale più esterna, la freccia a sinistra l'anello più stretto dei capillari. Le marcature sulla linea in basso indicano una scala di 100 µm. (by Organization of the Adult Primate Fovea; Anita Hendrickson)

sce a convogliare verso i fotorecettori, senza disperderli, tutti i quanti di luce in entrata. Inoltre, nell'area centrale retinica, ad un cono corrisponde una cellula gangliare: questo rapporto facilita e agevola una trasmissione definita, distinta, il trasporto delle informazioni visive in modo del tutto esclusivo e privilegiato.

I bastoncelli non hanno questo rapporto esclusivo; il loro numero nella retina esterna nei confronti delle Müller è di 1 a 10, con immagini senza dettaglio e a bassa risoluzione [6,16].

Nelle aree ad alta densità cellulare come la macula, la retina è ispessita e i fotorecettori possono mostrare una disposizione spaziale simile a un bouquet (Fig. 5).

Fovea convessoclivata e concavoclivata

Nei mammiferi non primati la retina è priva di una fovea propriamente detta; possono essere presenti aree specializzate di alta densità cellulare organizzate in zone concentriche come nei predatori ad esempio il gatto, o è presente una linea visiva lungo il meridiano orizzontale, come nei conigli e toporagni, oppure ancora possono

coesistere una striscia visiva e un'area centrale concentrica per facilitare la predazione [18].

La presenza della fovea, la sua morfologia topografica e l'intima composizione istologica, come si è cercato di descrivere, trovano motivazioni strutturali per ridurre al minimo la dispersione della luce. L'aumento dell'acuità visiva si attua attraverso un adattamento strutturale; la morfologia e l'istologia si adeguano e si modificano per soddisfare al meglio la funzione visiva e la sopravvivenza della specie.

Nella retina dei vertebrati possono ritrovarsi una o, a volte, due fovee. Tale area, solitamente depressa rispetto al piano retinico circostante, caratterizza il lato vitreale della retina interna; nel versante coroideale a quest'area corrisponde la retina esterna costituita da un tappeto di fotorecettori specializzati, densamente stipati, idonei per l'alta acuità visiva [13→15,19].

La forma della fovea varia tra le specie. Può assumere una forma tipica nella retina avascolare, come in molti pesci teleostei predatori, rettili (lucertole, certi serpenti) e uccelli: è la cosiddetta fovea convessoclivata, ad imbuto, posizionata

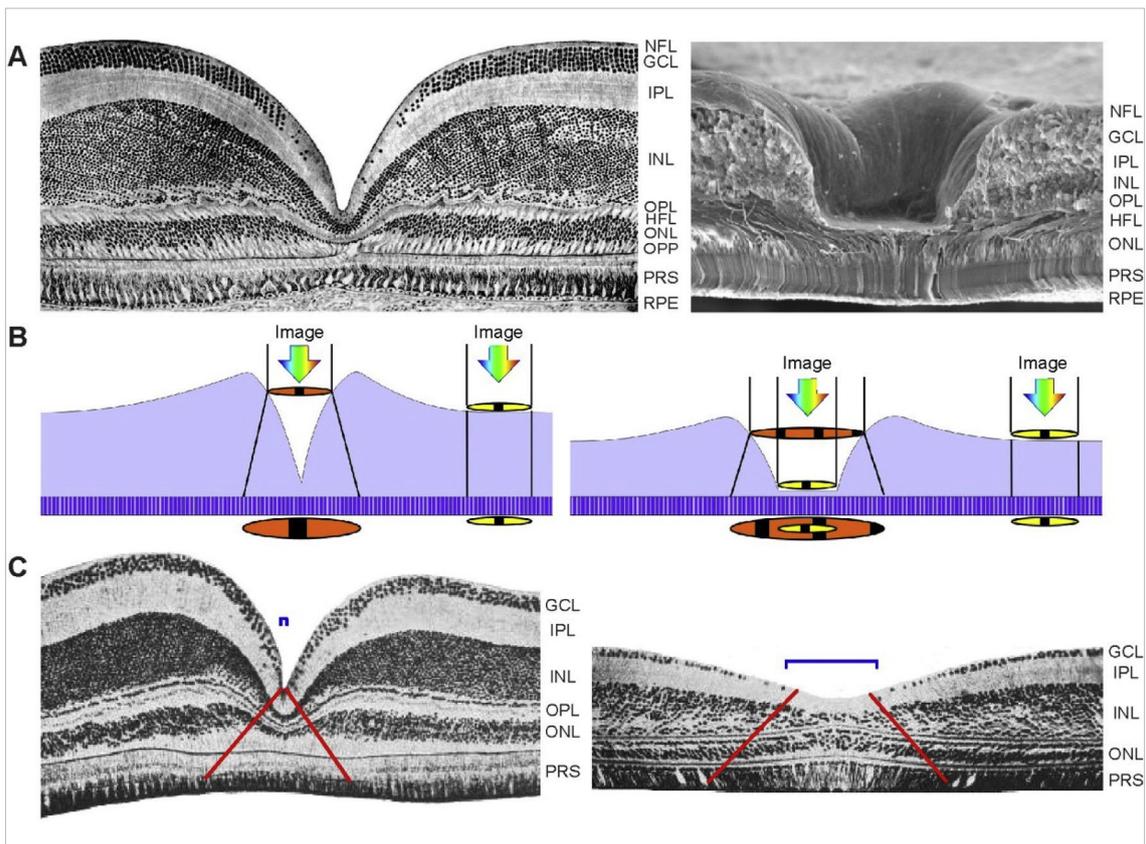


Figura 6 - Fovea convessoclivata e concavoclivata.

A. Sezione istologica centrale della fovea convessoclivata di aquila reale americana (sinistra) e di macaco (destra). Nella fovea di aquila tutti gli strati retinici interni, ad eccezione dello strato gangliare, sono presenti fino al pit foveolare, anche se lo spessore è basso. Nella fovea del macaco (destra) NFL, GCL, IPL, INL e OPL sono assenti in foveola.

B. Prospettiva ottica nei due tipi di fovea. A sinistra le pareti ripide della fovea convessoclivata predispongono ad espandere l'immagine nel suo percorso attraverso il tessuto retinico e ingrandirla a livello delle cellule fotorecettoriali. La retina periferica non permette l'ingrandimento dell'immagine. A destra una funzione simile d'ingrandimento dell'immagine può essere offerta dalle pareti centrali della fovea concavoclivata. La foveola appiattita consente tuttavia un percorso breve e diretto dell'immagine ai coni centrali, senza dispersione della luce negli strati retinici interni.

C. Presunta funzione ottica delle fovee convessoclivatae profonde concavoclivatae poco profonde. Le immagini mostrano sezioni trasversali della fovea profonda di rondine europea (a sinistra) e della fovea poco profonda di un tuatara, rettile endemico della Nuova Zelanda (a destra). Come suggerito da Snyder e Miller nel 1978, la fovea profonda con pareti ripide (a sinistra) favorisce un miglior ingrandimento dell'immagine foveale.

(by Andreas Bringmann et al; in *The primate fovea: Structure, function and development*; Progress in Retinal and Eye Research, 66 (2018), 49-84)

centralmente o, più spesso, temporalmente, con un declino delle sue pareti a volte lento, poco repentino, altre volte più deciso e profondo [20]. I primati diurni superiori come tarsi e scimmie hanno, invece, una fovea concavoclivata (Fig. 6) [21]. La fovea concavoclivata più appiattita, a forma di ciotola, si presenta come un'area specializzata centrale lungo il meridiano orizzontale retinico [22]. È posizionata poco temporalmente al centro

anatomico retinico, vicino l'asse ottico, dove l'aberrazione cromatica risulta minima [22]. Al centro della fovea concavoclivata è presente la foveola, dove gli strati della retina interna sono spostati perifericamente e i vasi sanguigni sono assenti, così da escludere la formazione di angioscotomi. Questa rarefazione vasale è un'area ben descritta in angiografia dyeless come zona avascolare foveale; nell'uomo ha un diametro compreso

tra 200 μm e 1 mm (1 mm = 1000 μm), più di frequente è compresa tra 400 μm e 600 μm [22].

Inoltre, la fovea centrale dei primati è priva di astrociti e di microglia [23].

Anche se questi dati sembrano di recente acquisizione, Heinrich Müller già nel 1856 ne dava dettagliata descrizione in più di una sua pubblicazione [11→15].

L'elevata densità di fotorecettori e il rapporto privilegiato tra fotorecettori, bipolari e gangliari di 1:1:1, come nel 1891 originariamente descrisse Santiago Ramón y Cajal (1852–1934),

è alla base dell'alta acuità visiva, esclusivamente presente nell'area foveale [24,25].

Gli uccelli che possiedono un'elevata acuità visiva, tra tutti aquile e falchi, sono noti per avere retine con una fossa foveale centrale conica profonda. La fovea dell'aquila reale presenta per ogni mm^2 1.000.000 di fotorecettori; nell'uomo ce ne sono 200.000. Nei confronti del suo cranio l'aquila reale ha bulbi oculari grandi, simili a quelli di un neonato, e un visus da 4 a 8 volte più elevato rispetto ad un occhio umano adulto emmetrope (Fig. 7). Inoltre, con i bulbi posizionati a 30° , questi rapaci hanno un campo visivo di circa 340° gradi rispetto agli 80° gradi circa dell'uomo. Si è cercato di spiegare la relazione tra questa particolare forma di fovea e l'alta risoluzione visiva. Le nuove acquisizioni sulla funzione delle cellule di Müller designate come "fibre di luce", sembrano rispondere e poter spiegare questo quesito, come riferiscono Zueva et al. [26].

Le estremità delle cellule di Müller sono capaci di intrappolare la luce e trasferirla a un singolo cono. La configurazione convessoclivata foveale consentirebbe il passaggio ancor più agevolato della luce dalla parete del pit foveolare allo strato di fotorecettori, favorendo una trasmis-

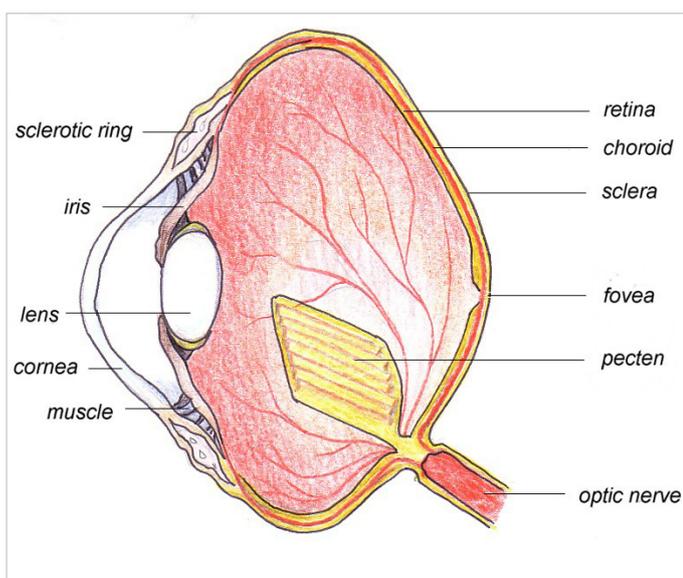


Figura 7 - Struttura del bulbo oculare di uccello rapace.

sione più efficace, veloce e con minori aberrazioni rispetto a profili maggiormente appiattiti. Sempre Zueva et al. sostengono che questo tipo di allineamento delle fibre ottiche può costituire un "array di amplificazione", migliorando di molto la quantità dei fotoni trasferiti ai fotorecettori [26].

Anatomia topografica

Lo sviluppo della depressione dall'area foveale nell'uomo inizia nella 25-26 settimana di vita fetale; la zona foveolare si forma solo dopo la nascita [27].

Nell'uomo la macula lutea ha una forma ellittica, con un diametro di 5mm/5,5 mm.

Topograficamente è distinta in tre sub-aree.

Considerando il riflesso visibile all'esame oftalmoscopico come centro ideale di quest'area, dall'interno all'esterno troviamo tre circonferenze concentriche con i seguenti diametri:

- fovea, 1mm/1,5mm
- parafovea, 2mm/2,5mm
- perifovea, 5mm/5,5mm

La fovea (diametro 1/1,5 mm) comprende, in posizione centrale, la foveola, designata anche

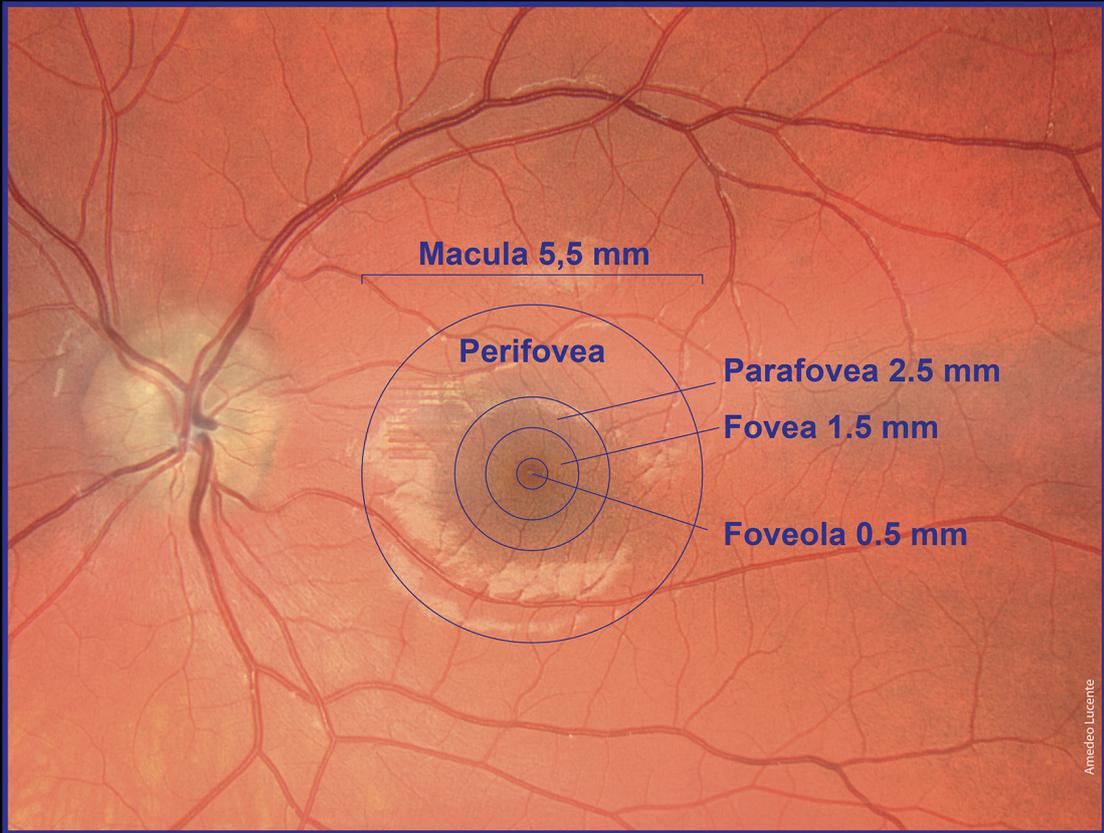
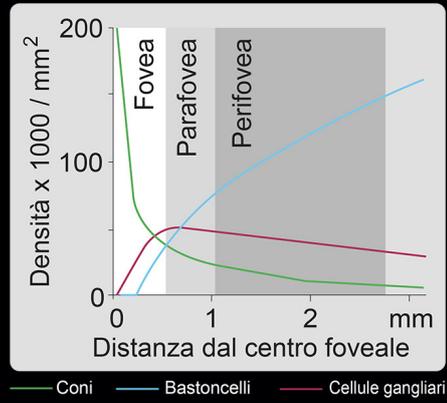
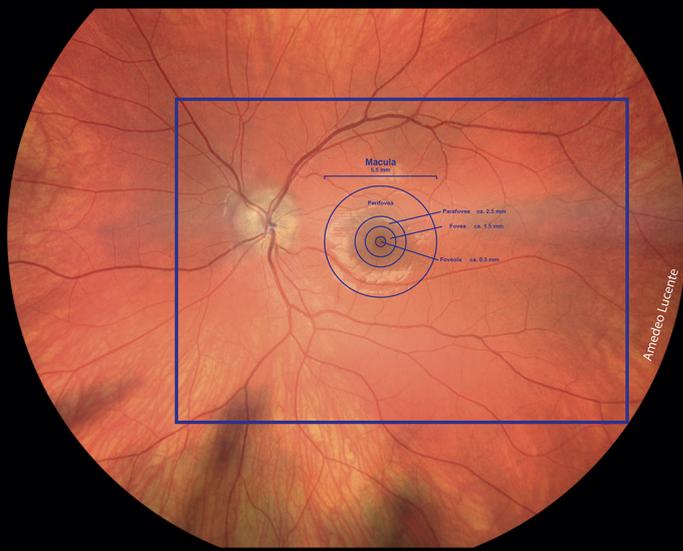


Figura 8 - Immagine della macula con suddivisione topografica. Nei riquadri densità decrescente dei cono, bastoncelli e cellule gangliari e dell'acuità visiva.

come "pit foveale" (pit = fossa) con il clivus, costituito dalle pareti oblique della depressione foveolare.

Parafovea e perifovea sono due aree retiniche a corona, circolari e concentriche, rispettivamente esterne al cerchio della fovea.

Nella fovea, a sua volta, troviamo tre altre piccole corone circolari concentriche di diametro decrescente:

- FAZ Foveolar Avascular Zone, 0,5mm (500µm)
 - Foveola, 0,35mm (350µm)
 - Umbo, 0,15mm (150µm)
- N.B.: 1mm = 1000µm [28].

La parafovea si estende oltre la circonferenza ideale della fovea (diametro 1 mm/1,5 mm) per altri 0,50 mm; si raggiunge così un dia-

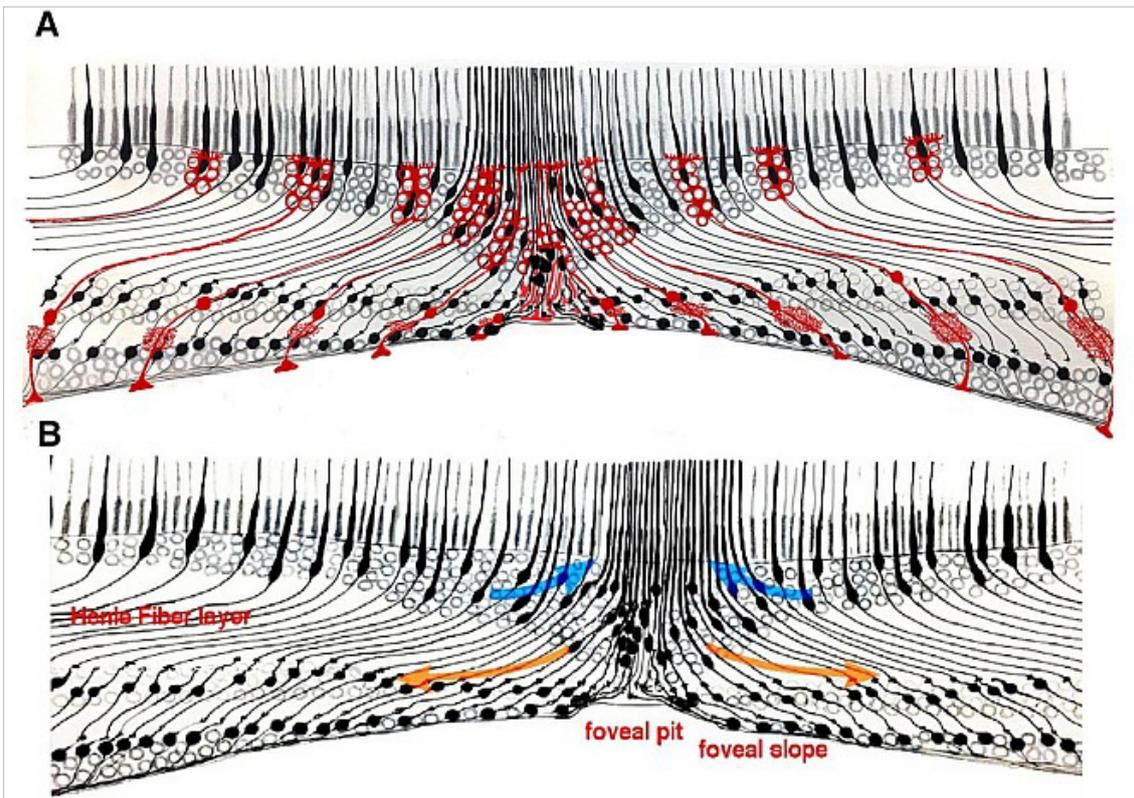


Figura 9 - A) Fovea umana che mostra lo strato di fibre di Henle costituito dagli assoni dei coni e da cellule e fibre avvolgenti del Müller (rosso).
 B) Bouquet centrale dei coni sottili e ravvicinati nella fossa foveale. Gli assoni dei coni sul pendio foveale si spostano radialmente all'esterno con le cellule di Müller per formare lo strato di fibre di Henle e terminano in peduncoli che si collegano con le cellule bipolari a una certa distanza dalla fossa foveale. Le frecce blu mostrano lo schiacciamento verticale e l'impaccamento dei coni nella fossa foveale; le frecce arancioni mostrano lo spostamento orizzontalmente degli assoni dei coni foveali durante lo sviluppo della fovea. (by Andreas Bringmann et al.)

metro di 2,5 mm; la perifovea, a sua volta, si estende oltre la circonferenza della parafovea (diametro 2,5 mm) per altri 1mm/1,5mm, così da portare il diametro totale dell'area maculare a 5mm/5,5 mm (Fig. 8).

Il caratteristico riflesso oftalmoscopico sul fondo della fovea pit, al centro dell'umbo, dipende dalla forma della foveola e dal particolare angolo di deviazione che subisce la luce incidente sulle pareti inclinate ad imbuto.

La foveola umana ha un diametro medio di 350 μm dai dati del 1990 di *Curcio et al.*, con uno spessore di 90-130 μm secondo quanto confermato da *Polyak* nel 1957 e, successivamente, da *Yamada* nel 1969, *Burris et al.* nel 2002 e *Yanni et al.* nel 2012.

Tuttavia esiste un'alta variabilità interindividuale delle dimensioni della foveola.

Ci sono individui con foveole piccole e spesse dove l'ONL ha uno spessore rilevante e la fovea centrale contiene i restanti strati della retina interna, e individui con foveole ampie, piatte e sottili, dove l'ONL centrale è a forma di V, con spessore maggiore nella periferia della foveola, come descritto da *Tick et al.* nel 2011; dimensioni simili si trovano in altri primati come le scimmie [29].

La foveola propriamente detta, più o meno piatta e di forma ellittica, con diametri orizzontale e verticale di circa 300 μm e 200 μm rispettivamente, è un'area della fovea centrale nei primati priva dello stato retinico interno [28,30].

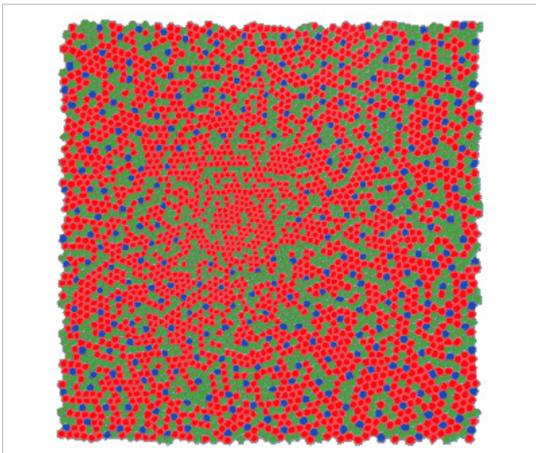


Figura 10 - Immagine con ottica adattiva dei coni distinti per sensibilità cromatiche, coni L per il rosso, M per il verde e S per il blu, meno rappresentati. (by <https://www.cis.rit.edu>).

Le pareti della fovea sono i siti dove la retina è più spessa, mediamente 275-410 μm sul lato temporale e 220-350 μm sul lato nasale [20].

Nell'uomo la fovea è posizionata ad una distanza tra 3,5 mm e 5 mm, temporalmente e 0,6 mm/0,8 mm più in basso rispetto al centro del disco ottico [27].

La dislocazione a bouquet degli strati retinici in area maculare nei primati si attua durante lo sviluppo fetale, comportando uno spostamento centrifugo degli strati interni e centripeto della retina esterna. Entrambi i movimenti determinano l'orientamento delle fibre di Henle HFL Henle Fiber Layer (Fig. 9).

La parte esterna delle cellule fotorecetrici, assimilabile ad un assone dei neuroni, si proietta nello strato plessiforme esterno OPL Outer Plexiform Layers dove contrae sinapsi con cellule bipolari. I fotorecettori sono circondati e collegati dai processi esterni delle cellule del Müller [31].

In area foveolare le cellule fotorecetrici e i processi citoplasmatici delle cellule del Müller seguono un percorso comune allungato a forma di Z. Lo spostamento degli strati retinici interni nella foveola produce l'ispessimento delle pareti in fovea e parafovea [31].

La foveola è in gran parte priva di bastoncelli; nei primati è un'area cieca di notte.

La maggior parte dei mammiferi, tranne i primati, sono dicromati; possiedono due tipi di coni: quelli sensibili alla lunghezza d'onda media, i coni verdi, che rilevano anche il contrasto, e una minoranza di coni sensibili a lunghezze d'onda corta, i coni blu, che danno informazioni sul colore. Nei primati, come le scimmie, si aggiunge la possibilità di percepire una terza lunghezza d'onda verso l'infrarosso, con la presenza dei coni rossi (Fig. 10) [32].

Nonostante tra i primati la dimensione del bulbo oculare può variare di volume fino a cinque volte, l'area retinica maculare, il pit foveale, la sua posizione temporale, la densità dei coni e l'assenza dei bastoncelli rimangono costanti [33]. A quest'area è dedicata il 50% della corteccia visiva primaria che elabora le informazioni fornite dalla fovea.

È emerso da numerosi dati di ricerca che ampie aree foveali sono correlate ad estese aree cerebrali, indipendentemente dal volume del cranio [34,35]. Esiste inoltre una relazione tra capacità della portata vascolare ed estensione dell'area foveale e tra questa misura e l'estensione della corteccia cerebrale visiva [35,36].

Cellule del Müller tipiche e atipiche

La foveola umana e dei macachi, con un diametro medio di 350 μm e uno spessore di 90-130 μm contiene coni, cellule del Müller, poche gangliari ed alcune cellule di interconnessione [19]. Sono state individuate 25-35 cellule del Müller, distinte al microscopio elettronico in tipiche ed atipiche.

Quest'ultime, specializzate funzionalmente, formano le cosiddette "Müller cell cone" [37].

Le cellule del Müller specializzate sono definite atipiche perché i loro processi non lasciano la foveola.

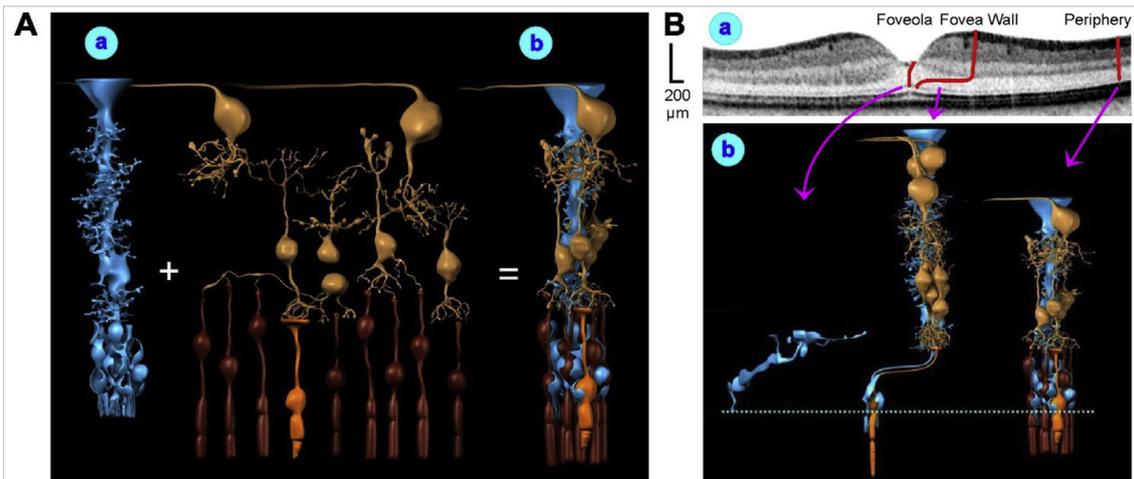


Figura 11 - Cellule del Müller nella retina dei primati.

A. le cellule del Müller costituiscono il "core" dell'unità funzionale retinica. Sono circondate da gruppi di fotoneuroni (a) con cui contraggono speciali funzioni (b). Blue cellule del Müller; Yellow neuroni; Orange coni; Brown bastoncelli.

B. Densità delle cellule del Müller (a); OCT della fovea umana (b).

(<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/glia.23727>).

Una cellula del Müller tipica nella fovea ha una caratteristica forma a Z; il suo soma è posto all'interno dell'INL, nel contesto della parete della fovea stessa; i suoi processi esterni corrono obliquamente e/o orizzontalmente, attraverso lo strato di HFL, verso l'ONL della foveola.

Le Müller cell cone specializzate e atipiche presenti in foveola, al contrario, non contraggono sinapsi con gli elementi neuronali; circondano i coni centrali con i loro processi esterni senza contribuire a formare le colonne funzionali proprie dell'area maculare, caratterizzate dal susseguirsi di fotorecettori, bipolari, gangliari e relative sinapsi, con rapporto di 1:1:1 [31,37]. La retina è, infatti, strutturalmente e funzionalmente compartimentalizzata in colonne cellulari che rappresentano le più piccole unità funzionali di elaborazione del segnale visivo [38].

Queste colonne funzionali vedono la partecipazione di una cellula del Müller tipica in associazione con un cono. Ogni cellula del Müller è responsabile nella colonna funzionale delle funzioni e interazioni metaboliche tra i fotorecettori e i neuroni [39] (Fig. 11).

Tuttavia, poiché le cellule fotorecettoriali in fo-

veola sono circondate dai processi esterni di Müller atipiche, le "Müller cell cone", si deve supporre che queste unità cellulari non sono coinvolte direttamente nel supporto funzionale dei fotorecettori.

Da quanto riferito è del tutto evidente che nella fovea sussistono almeno due popolazioni di cellule del Müller con metabolismo diverso [39,40]. Le cellule del Müller tipiche, presenti nelle pareti della fovea supportano l'attività dei fotorecettori e dei neuroni in contatto con i vasi retinici, e le cellule del Müller atipiche, che apparentemente non supportano tale attività, come suggerito dalla bassa espressione di GLAST Glutamate uptake Transporter e di glutammina sintetasi nel loro contesto [38→40].

Tra i ruoli svolti dalle cellule del Müller atipiche, uniche cellule macrogliali presenti al centro della fovea, tra le più probabili emergono la funzione di stabilizzazione meccanica in senso verticale nella fovea esterna, in particolare dei segmenti allungati dei coni nell'area più centrale, e l'organizzazione tridimensionale a forma di piramide rovesciata della foveola. La neuroretina è meccanicamente stabilizzata dalla rete

delle cellule gliali, in particolare dalle Müller; i neuroni non forniscono, invece, supporti strutturali efficienti.

Le cellule del Müller estendono i loro sottili processi citoplasmatici lamellari e tubolari formando un'elaborata rete sotto la lamina basale della MLI che ricopre la superficie vitreale della fovea, offrendo resistenza all'allungamento meccanico causato da forze trasversali e verticali, come succede nell'edema maculare cistoide e dopo distacco posteriore del vitreo [36,41,42].

Secondo *Bringmann et al.* le eventuali forze di trazione vitreomaculari sulla fovea inducono gliosi dei processi citoplasmatici delle cellule foveali del Müller specializzate [43].

Le cellule di Müller sono riconoscibili nelle immagini OCT per la presenza di punti multipli iper-riflettenti nello strato interno della foveola. Tali spot iperriflettenti sono dovuti alla riflessione delle strutture otticamente dense di questi elementi cellulari, come riscontrato da *Yokotsuka et al.*, essendo presenti nel punto più profondo della fossa foveale corrispondente, verso l'EPR, alla fovea esterna [44].

Il punto più profondo del pit foveale può essere infatti facilmente identificato dal riflesso spesso presente nelle immagini OCT [44,45].

I meccanismi dell'edema maculare cistoide e della formazione del foro maculare potrebbero essere conseguenza dell'instabilità dei processi esterni delle cellule del Müller più centrali, suscettibili alle forze di trazione anteroposteriore; queste ipotesi sono tuttavia ancora da confermare completamente [45].

Inoltre, l'assenza di connessioni tra cellule del Müller tipiche e atipiche nelle pareti della foveola causa una scarsa resistenza all'allungamento meccanico dovuto alle forze tangenziali; tale mancanza di coesione può spiegare le posizioni intraretiniche assunte dalle interruzioni tissutali nella formazione dell'edema maculare cistoide,

oltre che a supportare la fisiopatologia dei fori maculari nelle fasi iniziali di formazione, secondo *Chung Byeon et al.* [44→47].

Hyewon Chung et al., in una recente recensione degli studi sul MH Macular Hole, integrano le caratteristiche morfologiche della tomografia a coerenza ottica con la classificazione biomicroscopica di Gass. Per i MH propongono un modello concettuale di classificazione modificato, che considera due tipi di MH, a partire dalle prime fasi di sviluppo [48].

Le differenze tra i tipi di MH derivano dalle caratteristiche peculiari delle cellule di Müller nella fovea. Il loro sistema di classificazione si basa sul grado dei difetti tissutali preoperatori, sui modelli di chiusura e sugli esiti funzionali dopo l'attività chirurgica, considerando il recupero anatomico e gli esiti visivi post-chirurgici. Anche in questo studio emerge il ruolo principale delle cellule del Müller nel determinare i cambiamenti che subisce la struttura foveale nelle differenti condizioni patologiche descritte [48].

Organizzazione cellulare 3 D

Un elemento di ulteriore riflessione sulla funzione delle cellule retiniche in macula è offerto dalla loro organizzazione tridimensionale.

Tale aspetto aiuta a comprendere le specificità funzionali delle singole unità cellulari e offrire spiegazioni in varie condizioni patologiche e dopo chirurgia vitreoretinica.

I coni foveolari sono l'elemento cardine di tale problematica. Un fotorecettore a cono in una retina sana adulta presenta una lunghezza di 50 µm circa e il suo segmento interno un diametro di 1 µm nella fovea e 2 µm circa a 5 gradi di eccentricità dal pit foveolare. I loro segmenti esterni sono lunghi il doppio rispetto ai coni in parafovea, e hanno una disposizione obliqua, non parallela alla luce.

Solo nell'uomo e nelle scimmie sono presenti

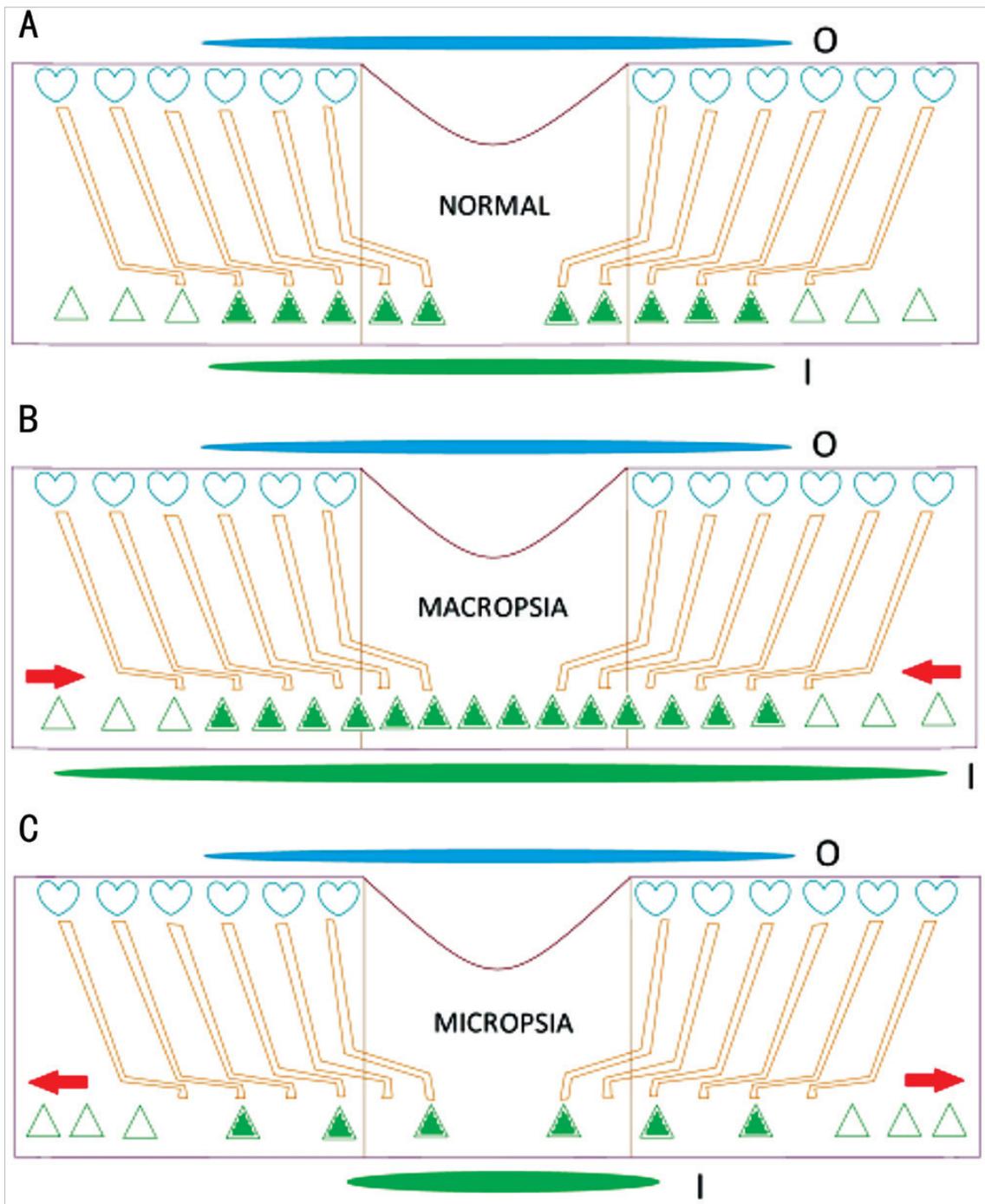


Figura 12 - Schema della fovea normale (A) che spiega come si possono teoricamente determinare macropsia (B) e micropsia (C). Cambiamenti nelle posizioni dei coni determinano la grandezza dell'immagine. I segnali ovali allungati blu e verdi rappresentano la dimensione effettiva dell'oggetto e la dimensione dell'immagine percepita rispettivamente. I cuori rappresentano le estremità delle cellule di Müller, e i triangoli rappresentano i coni. I triangoli pieni rappresentano i coni stimolati dalla luce. Le frecce rosse mostrano la direzione del movimento nella retina esterna.

Didascalia: I: dimensione dell'immagine; O: dimensione dell'oggetto.

(by Ahmet Colakoglu, Solmaz Balci Akar. Int J Ophthalmol, Vol. 10, No. 11, Nov. 18, 2017)

cellule del Müller nella foveola centrale per un'area di 200 µm di diametro. Tutto è predisposto per favorire il passaggio delle informazioni lumi-

nose con la minima interferenza delle strutture intraretiniche.

I coni e le cellule del Müller in quest'area sono

disposti con angolo di 0° gradi; questo orientamento permette il massimo della penetrazione con minori fenomeni di aberranza.

Quest'area corrisponde esattamente all'area composta da soli coni e cellule di Müller, secondo gli studi di *Bodis-Wollner, Glazman e Yerram* [49]. Quando l'angolo del raggio incidente della luce si modifica di solo 10° gradi, una minore quantità luminosa attraversa la retina e il centro foveolare diventa più scuro.

Questi fenomeni sono quantificabili attraverso lo Stiles Crawford Effect, SCE [48→50].

Lo SCE di primo e secondo tipo, SCE I e SCE II, dipendono dalle proprietà dell'occhio umano e dalla sensibilità direzionale dei coni [48→50]. Nello specifico lo SCE I è il fenomeno per cui la luce esterna che attraversa il bordo della pupilla produce una risposta dei fotorecettori inferiore rispetto al centro pupillare [48→50].

Si è constatato tuttavia che il maggior picco di sensibilità per i fotorecettori si verifica in un'area con un offset di circa 0,2-0,5 mm verso il lato nasale rispetto al centro pupillare [50]. L'effetto SCE II, similmente allo SCE I, è il fenomeno per cui il colore della luce monocromatica in entrata al bordo della pupillare è differente da quello riscontrabile al centro della pupilla [48→52].

Entrambi gli effetti sono dipendenti dalla lunghezza d'onda, più evidenti in condizioni fotopiche; le caratteristiche anatomiche e funzionali delle cellule dei coni e di quelle del Müller, che fanno da guida nella retina agli stimoli luminosi, incidono su tali peculiarità [50,51].

Le metamorfopsie sono state ampiamente studiate negli occhi con membrane epiretiniche.

Si è ipotizzato, con ogni evidenza, che lo spostamento delle cellule di Müller possa essere causa di tale fenomeno [51,52].

Questi risultati derivano dagli studi d'imaging con OCT; l'ipotesi che le cellule di Müller piuttosto che i coni siano la principale causa della macropsia

negli occhi con membrane epiretiniche è suffragata da molti ricercatori. Più specificamente, lo spostamento dei piedi terminali delle cellule di Müller potrebbe essere la più probabile spiegazione della macropsia retinica secondario a membrane epiretiniche (Fig. 12) [48→53].

Kim et al. hanno suggerito che lo sviluppo di una metamorfopsia sia un processo complesso; la percezione visiva centrale potrebbe esserne coinvolta con un ruolo non secondario [54].

La letteratura tuttavia non evidenzia coinvolgimenti significativi del sistema nervoso centrale nella genesi della macropsia in presenza di una membrana epiretinica, Epi-Retinal Membrane ERM [51→55]. È più probabile che la causa di macropsia sia di esclusiva pertinenza retinica, come sostenuto anche da *Okamoto et al.* [55].

L'intima alterazione cellulare e intercellulare alla base di tale anomalia della visione per vicino non è tuttavia ancora stata compresa appieno.

Conclusioni

Le crescenti conoscenze sulle cellule retiniche e sulla loro funzione stanno determinando nuove convinzioni sulla fisiopatologia in molte patologie retiniche. L'aumentata capacità dei device, in particolar modo degli OCT e degli angio-OCT, ancor più se implementati con ottiche adattive, contribuirà sempre più allo sviluppo delle nostre conoscenze.

I traguardi fisiopatologici che si stanno raggiungendo sulle singole cellule retiniche rivoluzioneranno presto l'approccio diagnostico e terapeutico nell'oftalmologia.

Le cellule del Müller giocano un ruolo sempre più importante. La determinazione dei rapporti tra tali cellule, l'EPR e i fotorecettori offrirà una chiave di lettura più avanzata per comprendere meglio e prima le iniziali alterazioni in molte patologie retiniche al polo posteriore.

REFERENCES

1. Buzzi, F., 1782. Nuove sperienze fatte sull'occhio umano. *Opuscoli Scelti Sulle Scienze e Sulle Arti* 5, 87–95.
2. Buzzi, F., 1795. Lettera del dott. Paolo Antonio Venini al sig. dott. A.C. medico in Milano. *Nuovo giornale della piú recente letteratura medico-chirurgica d'Europa* 9, 370–376.
3. Sömmerring, S.T., 1795. Foramilunum centrale retinae. *Göttingische Anzeigen von gelehrten Sachen unter der Aufsicht der Königl. Gesellschaft der Wissenschaften* 2, 1401–1402.
4. Belloni, L., 1983. Der Beitrag von Francesco Buzzi zur Entdeckung der "Macula lutea" und der "Fovea centralis" des menschlichen Auges. *Gesnerus* 40, 23–30.
5. Tuchin, V.V., 2000. *Tissue Optics*. SPIE Press, Bellingham, WA.
6. Agte, S., Junek, S., Matthias, S., Ulbricht, E., Erdmann, I., Wurm, A., Schild, D., Käs, J.A., Reichenbach, A., 2011. Müller glial cell-provided cellular light guidance through the vital Guinea-pig retina. *Biophys. J.* 101, 2611–2619.
7. Weale, R.A., 1966. Why does the human retina possess a fovea? *Nature* 212, 255–256.
8. Franze, K., Grosche, J., Skatchkov, S.N., Schinkinger, S., Foja, C., Schild, D., Uckermann, O., Travis, K., Reichenbach, A., Guck, J., 2007. Müller cells are living optical fibers in the vertebrate retina. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104, 8287–8292.
9. Labin, A.M., Safuri, S.K., Ribak, E.N., Perlman, I., 2014. Müller cells separate between wavelengths to improve day vision with minimal effect upon night vision. *Nat. Commun.* 5, 4319.
10. Zueva, L., Makarov, V., Zayas-Santiago, A., Golubeva, T., Korneeva, E., Savvinov, A., Eaton, M., Skatchkov, S., Inyushin, M., 2014. Müller cell alignment in bird fovea: possible role in vision. *J. Neurosci. Neuroeng* 3, 85–91.
11. Müller, H., 1851. Zur Histologie der Netzhaut. *Z. Wiss. Zool.* 3, 234–237.
12. Müller, H., 1856. Anatomisch-physiologische Untersuchungen über die Retina des Menschen und der Wirbelthiere. *Z. Wiss. Zool.* 8, 1–122.
13. Müller, H., 1861. Ueber das ausgedehnte Vorkommen einer dem gelben Fleck der Retina entsprechenden Stelle bei Thieren. Vorläufige Notiz. *Würzb. Naturwiss. Zeitschr* 2, 139.
14. Müller, H., 1862. Ueber das Auge des Chamäleon mit vergleichenden Bemerkungen. *Würzb. Naturwiss. Zeitschr* 3, 10–42.
15. Müller, H., 1863. Ueber das Vorhandensein zweier Foveae in der Netzhaut vieler Vogelaugen. *Zehender's Klin. Monatsbl* 438–440.
16. Reichenbach, A., Bringmann, A., 2010. *Müller Cells in the Healthy and Diseased Retina*. Springer, New York, Dordrecht, Heidelberg, London.
17. Lucente A. Cellule retiniche della glia & membrana limitante interna. *Oftalmologia domani Anno XII – 2021*.
18. Ahnelt, P.K., Kolb, H., 2000. The mammalian photoreceptor mosaic-adaptive design. *Prog. Retin. Eye Res.* 19, 711–777.
19. Polyak, S.L., 1957. *The Vertebrate Visual System*. University of Chicago Press, Chicago.
20. Duke-Elder, S., 1958. *The Eye in Evolution*. Kimpton, London.
21. Walls, G.L., 1942. *The Vertebrate Eye and its Adaptive Radiation*. Cranbrook Press, Bloomfield Hills, MI.
22. Dubis, A.M., Hansen, B.R., Cooper, R.F., Beringer, J., Dubra, A., Carroll, J., 2012a. Relationship between the foveal avascular zone and foveal pit morphology. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 53, 1628–1636.
23. Penfold, P.L., Provis, J.M., 1991. Antibodies to human leucocyte antigens indicate subpopulations of microglia in human retina. *Vis. Neurosci.* 7, 383–388.
24. Ramón y Cajal, S., 1891. Significación fisiológica de las expansiones protoplásmicas y nerviosas de las células de la sustancia gris. *Revista de Ciencias Médicas*. In: *Memoria leída en el Congreso Médico de Valencia. Sesión de 24 de junio de 1891 con cinco grabados, Barcelona, 22, XVII: 1–15*.
25. Ramón y Cajal, S., 1894. *Die Retina der Wirbelthiere*. J.F. Bergmann, Wiesbaden.
26. Zueva, L., Makarov, V., Zayas-Santiago, A., Golubeva, T., Korneeva, E., Savvinov, A., Eaton, M., Skatchkov, S., Inyushin, M., 2014. Müller cell alignment in bird fovea: possible role in vision. *J. Neurosci. Neuroeng* 3, 85–91.
27. Hendrickson, A., Provis, J., 2006. Comparison of the development of the primate fovea centralis with peripheral retina. In: Sernagor, E., Eglén, S., Harris, B., Wong, R. (Eds.), *Retinal Development*. Cambridge University Press, Cambridge, UK, pp. 126–149.
28. Detwiler, S.R., 1943. *Vertebrate Photoreceptors*. Macmillan, New York.
29. Tick, S., Rossant, F., Ghorbel, I., Gaudric, A., Sahel, J.A., Chaumet-Riffaud, P., Paques, M., 2011. Foveal shape and structure in a normal population. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 52, 5105–5110.
30. Polyak, S.L., 1957. *The Vertebrate Visual System*. University of Chicago Press, Chicago.
31. Andreas Bringmann, Steffen Syrbe, Katja Görner, Johannes Kacza, Mike Francke, Peter Wiedemann, Andreas Reichenbach. The primate fovea: Structure, function and development. *Progress in Retinal and Eye Research* 66 (2018) 49–84.

32. Jacobs, G.H., 1998. Photopigments and seeing – lessons from natural experiments – the proctor lecture. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 39, 2205–2216.
33. Franco, E.C., Finlay, B.L., Silveira, L.C., Yamada, E.S., Crowley, J.C., 2000. Conservation of absolute foveal area in New World monkeys. A constraint on eye size and conformation. *Brain Behav. Evol.* 56, 276–286.
34. Wässle, H., Grünert, U., Röhrenbeck, J., Boycott, B.B., 1989. Cortical magnification factor and the ganglion cell density of the primate fovea. *Nature* 341, 643–646.
35. Hendrickson, A., 2005. Organization of the adult primate fovea. In: Penfold, P.L., Provis, J.M. (Eds.), *Macular Degeneration*. Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 1–23.
36. Franco, E.C., Finlay, B.L., Silveira, L.C., Yamada, E.S., Crowley, J.C., 2000. Conservation of absolute foveal area in New World monkeys. A constraint on eye size and conformation. *Brain Behav. Evol.* 56, 276–286.
37. Syrbe, S., Kuhrt, H., Gärtner, U., Habermann, G., Wiedemann, P., Bringmann, A., Reichenbach, A., 2018. Müller glial cells of the primate foveola: An electron microscopical study. *Exp. Eye Res.* 167, 110–117.
38. Lujan, B.J., Roorda, A., Knighton, R.W., Carroll, J., 2011. Revealing Henle's fiber layer using spectral domain optical coherence tomography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 52, 1486–1492.
39. Reichenbach, A., Robinson, S.R., 1995. Phylogenetic constraints on retinal organization and development: an Haeckelian perspective. *Prog. Retin. Eye Res.* 15, 139–171.
40. Reichenbach, A., Bringmann, A., 2010. *Müller Cells in the Healthy and Diseased Retina*. Springer, New York, Dordrecht, Heidelberg, London.
41. Reichenbach, A., Bringmann, A., 2016. Retinal Glia. In: Verkhratsky, A., Parpura, V. (Eds.), *Colloquium Series on Neuroglia in Biology and Medicine: from Physiology to Disease*. Morgan & Claypool Life Sciences, Philadelphia, PA.
42. Syrbe, S., Kuhrt, H., Gärtner, U., Habermann, G., Wiedemann, P., Bringmann, A., Reichenbach, A., 2018. Müller glial cells of the primate foveola: An electron microscopical study. *Exp. Eye Res.* 167, 110–117.
43. Bringmann, A., Iandiev, I., Pannicke, T., Wurm, A., Hollborn, M., Wiedemann, P., Osborne, N.N., Reichenbach, A., 2009. Cellular signaling and factors involved in Müller cell gliosis: neuroprotective and detrimental effects. *Prog. Retin. Eye Res.* 28, 423–451.
44. Yokotsuka, K., Kishi, S., Shimizu, K., 1997. White dot fovea. *Am. J. Ophthalmol.* 123, 76–83.
45. Byon, I.S., Kwon, H.J., Park, G.H., Park, S.W., Lee, J.E., 2014. Macular hole formation in rhegmatogenous retinal detachment after scleral buckling. *Korean J. Ophthalmol. Times* 28, 364–372.
46. Tick, S., Rossant, F., Ghorbel, I., Gaudric, A., Sahel, J.A., Chaumet-Riffaud, P., Paques, M., 2011. Foveal shape and structure in a normal population. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 52, 5105–5110.
47. Chung, H., Byeon, S.H., 2017. New insights into the pathoanatomy of macular holes based on features of optical coherence tomography. *Surv. Ophthalmol.* 62, 506–521.
48. Hyewon Chung, Suk Ho Byeon. New insights into the pathoanatomy of macular holes based on features of optical coherence tomography. *Surv Ophthalmol.* Jul-Aug 2017;62(4):506-521.
49. Bodis-Wollner I, Glazman S, Yerram S. 2013. Fovea and foveation in Parkinson's disease. *Behavioral Neuroscience* 127:139150 DOI 10.1037/a0031225.
50. Westheimer, G (2008). Directional sensitivity of the retina: 75 years of Stiles-Crawford effect. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences.* 275 (1653): 2777–2786.
51. Stiles, W. S; Crawford, B. H (1933). The Luminous Efficiency of Rays Entering the Eye Pupil at Different Points. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character.* 112 (778): 428–450.
52. Ahmet Colakoglu, Solmaz Balci Akar. Potential role of Müller cells in the pathogenesis of macropsia associated with epiretinal membrane: a hypothesis revisited. *Int J Ophthalmol, Vol. 10, No. 11, No. 18, 2017.*
53. Kim JH, Kang SW, Kong MG, Ha HS. Assessment of retinal layers and visual rehabilitation after epiretinal membrane removal. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251(4):1055-1064.
54. Bouwens MD, Van Meurs JC. Sine Amsler Charts: a new method for the follow-up of metamorphopsia in patients undergoing macular pucker surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;241(2):89-93.
55. Okamoto F, Sugiura Y, Okamoto Y, Hiraoka T, Oshika T. Time course of changes in aniseikonia and foveal microstructure after vitrectomy for epiretinal membrane. *Ophthalmology* 2014;121(11):2255-2260.