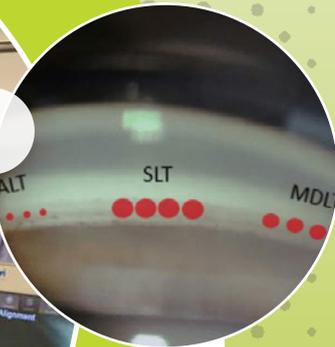
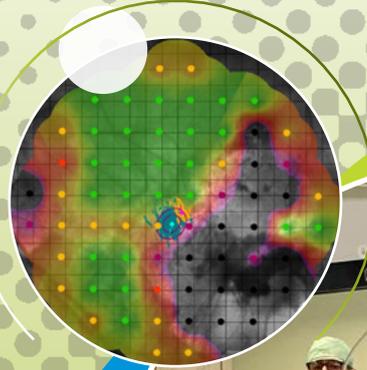


Oftalmologia Domani.it

- Intervista
- Ophthalmology in the World
- 8 Articoli



4

Editoriale

a cura di Antonio Rapisarda

6

Cosa leggerete in questa edizione

a cura di Amedeo Lucente

10

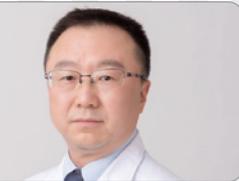


Le interviste di OftalmologiaDomani.it

Prof. Mario Stirpe

a cura di Amedeo Lucente

16



Ophthalmology in the World

Prof. Hai Lu

a cura di Amedeo Lucente

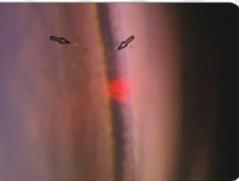
20



Live or not live: impatto educativo e criticità della chirurgia dal vivo in oftalmologia

Alessandro Mularoni

28



La trabeculoplastica laser

Dario Romano, Luca Mario Rossetti

37



Iniezioni intravitreali: nuovi scenari organizzativi

Giuseppe Scarpa, Andrea Beccastrini



43

**La rimodulazione della funzione visiva
cellulo-mediata mediante Limoli Retinal
Restoration Technique**

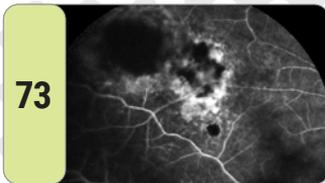
Paolo Limoli, Enzo Vingolo, Celeste Limoli, Marcella Nebbioso



67

**Attualità nello screening della retinopatia diabetica:
studio pilota con algoritmo di intelligenza artificiale**

Marco Lupidi, Luca Danieli, Daniela Fruttini, Michele Nicolai,
Nicola Lassandro, Francesca Viti, Cesare Mariotti



73

**Seguendo il faro nella nebbia: a case series
of Ocular Toxoplasmosis**

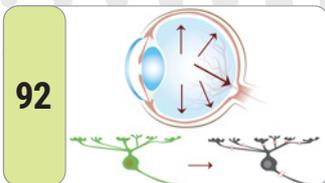
Giuseppina Monteleone, Massimo Lorusso, Luigifilippo Magno,
Francesco Boscia, Giovanni Alessio, Tommaso Micelli Ferrari



83

**Realworld workflow: chirurgia della cataratta
e maculopatia**

Scipione Rossi, Carlo Santucci



92

**Le cellule gangliari retiniche:
note di istologia e valutazione tomografica**

Amedeo Lucente

OftalmologiaDomani.it

Anno 2022 - n. 2.3 • 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

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

Editoriale

Gentili Colleghi e cari lettori,

state per sfogliare e quindi leggere il nuovo numero di oftalmologiadomani.it particolarmente ricco di contributi scientifici, validati con grande attenzione dal nostro comitato di redazione guidato da Amedeo Lucente.

Non voglio tediarvi con discorsi politico-economici che da troppo tempo occupano grande spazio della nostra vita professionale, ormai vetusti e scontati, sia per i contenuti che per le conseguenze che questi scatenano.

Richiamo la vostra attenzione sulla seduta inaugurale della Surgical Academy della Società Italiana Glaucoma (S.I.GLA.) che si è svolta il 19 Ottobre, pensata e organizzata con l'obiettivo di diffondere sul territorio nazionale la cultura della terapia chirurgica della malattia glaucomatosa. Sono state messe in collegamento tra loro le aule e le sale operatorie della Clinica Oculistica dell'Università di Parma e del Policlinico Morgagni di Catania, Sezione Di Stefano Velona.

In questi Istituti si sono riuniti due gruppi di lavoro formati da 20 colleghi per centro, che hanno ascoltato le lezioni di alcuni esperti chirurghi assistendo, subito dopo, a una live surgery inerente gli argomenti trattati, sotto la moderazione di Vittorio Picardo.

La discussione è stata molto interessante e il dibattito, vivace e proficuo, ha occupato gran parte della giornata di lavoro.

Non ve ne parlo per pubblicizzare l'evento, bensì come esempio di corretta e funzionale esperienza di divulgazione e confronto professionale.

Una Società Scientifica, anche se monotematica svolge un'attività didattica anche sviluppando, approfondendo e mettendo in pratica gli argomenti trattati al servizio dei suoi Soci.

Mi sono chiesto: si sta cercando di occupare spazi di pertinenza di organi deputati all'insegnamento? La risposta è stata: assolutamente no.

S.I.GLA. si sta solo parzialmente affiancando all'Università per meglio diffondere le conoscenze, in questo caso chirurgiche, nella specialità di pertinenza sfruttando l'innovazione tecnologica e strumenti di divulgazione quali la rete telematica.

Obiettivo: migliorare la cultura dei propri Soci affinché possano svolgere la loro attività professionale con ancora maggiore competenza.

Sarebbe utile, visto il successo della manifestazione, che anche altre Società monotematiche intraprendessero una simile attività divulgativa nei confronti dei propri affiliati, in un clima di collaborazione tra Società Scientifiche.

Per questo segnalo la presenza di Teresio Avitabile, Presidente della SISO, Società Italiana delle Scienze Oftalmologiche, passato a salutare dalla sede di Catania i colleghi convenuti, plaudendo all'iniziativa.

Vorrei ricordare e sottolineare come la SISO, grazie a una oculata attività diplomatica del suo Presidente, stia riportando la doverosa serenità nel nostro mondo professionale.

Quali le conclusioni di queste mie riflessioni?

Non giochi di potere; siamo stufi del "disordine organizzato", e mettiamo la nostra cultura e la nostra esperienza di uomini e di medici al servizio della società civile.

Buona lettura!

Antonio Repisarda

Cosa leggerete in questa edizione

Dopo aver attraversato i momenti più bui della pandemia che ancora imperversa senza sosta e senza pause, dopo esserci imbarcati nella guerra in Ucraina, per tanti versi annunciata, altrettanto sconcertante e travolgente, dopo la siccità, che specie in estate ha attanagliato in una morsa di arsura le terre non solo del vecchio Continente, sentirsi fiaccati e avviliti è più che giustificato.

Il miglior auspicio per proseguire è recuperare in fretta tutte le forze, e affrontare il momento più importante della vita associativa e scientifica dell'Oftalmologia: la stagione novembrina dei congressi nazionali.

Nel frattempo i *"sommovimenti tellurici"* interni, con alti e bassi, continuano a far traballare molte certezze che sembravano incrollabili. Ma dopo tanto baccano, udito e subito, ci chiediamo: sarà stato solo un incubo? Le decine di proclami, lettere e incaute iniziative cadranno d'incanto nel profondo del dimenticatoio? Non sarà così, lo speriamo bene! *"Absit iniuria verbis"* ammoniva Tito Livio nella sua Storia di Roma: sia lontana l'ingiuria dalle parole. Il tempo che stiamo ancora vivendo non può che indurre attente e necessarie riflessioni.

Ci troviamo nel bel mezzo di una *"tempesta perfetta"* in cui l'Oftalmologia Italiana o si salva o soccombe. Continuando a ripescare nella letteratura latina troviamo altre locuzioni ammonitrici. Publilio Siro, drammaturgo romano, condotto a Roma come schiavo dall'Anatolia, l'odierna Turchia, da liberto studiò arte tea-

trale. Nelle sue *"Sentenze"* tra l'altro scriveva: *"Improbe Neptunum accusat qui iterum naufragium facit"*: a torto accusa Nettuno chi fa naufragio una seconda volta!

Noi Oftalmologi, più di 7000, sapremo evitare altri naufragi, abbandonare rotte così pericolose? Avremo il senno per pensare, meditare e saper ben scegliere?

Certamente solo noi abbiamo in mano il nostro futuro, decideremo la rotta. Lasciarla immutata e così palesemente infausta sarebbe una sventura per tutti, sicuramente distruttiva. Vedremo cosa ci riserverà il destino.

Ma gli uomini artefici della loro storia non credono al destino; noi non ci crediamo! Moltissimi colleghi sono appassionati di nautica; sanno che le rotte marittime possono essere ortodromiche o lossodromiche.

L'Ortodromia traccia percorsi lineari tra due punti nautici; è utilizzata di solito nella navigazione oceanica, oltre le 1000 miglia. Dopo una rotta ortodromica si passa inevitabilmente a percorsi spezzati, più corti, non rettilinei, lossodromici. Chi naviga per diletto, da diporto, entro le 300 miglia, non utilizza rotte ortodromiche.

Noi Oftalmologi Italiani dobbiamo decidere quale viaggio percorrere, quale rotta tracciare sulla carta del nostro futuro, se da diporto o di lungo respiro. Se credere impotenti nella fatalità, o da naviganti esperti, *"carteggiare"* verso sicuri approdi.

Auguri a noi, naviganti dell'Oftalmologia Italiana:

che si possa navigare tutti insieme verso sicuri approdi, nel rispetto etico, favorendo crescita professionale e solidarietà umana, veramente proficue se indissolubilmente unite.

Questo numero della Rivista di fine anno è particolarmente ricco e di alto profilo. Inizia come al solito con due interviste, nazionale ed internazionale. Entrambe vedono come interlocutori personalità di primissimo rilievo: i professori Mario Stirpe e Hai Lu. Senza anticipare nulla posso solo affermare che è stato un privilegio oltre che un onore personale e per Oftalmologia Domani aver avuto la possibilità di intervistarli. Dopo la lettura delle interviste, condividere il mio entusiasmo, sarà per voi istintivo, credo inevitabile.

- **Alessandro Mularoni**, nel suo sobrio e diretto articolo "Live or not live: impatto educativo e criticità della chirurgia dal vivo in oftalmologia" tratta un argomento molto dibattuto, del tutto attuale: quanto sia lecito eticamente la chirurgia diretta nei nostri congressi. In oftalmologia, in Italia e nel resto del mondo, lo spazio dedicato alla live surgery è in continuo aumentato. Anche altre specialità utilizzano largamente la live surgery, dalla urologia, alla chirurgia generale, dall'otorinolaringoiatria all'ortopedia e neurochirurgia. Manca il necessario confronto rispetto agli interventi eseguiti di routine in termini di risultati e di eventuali complicanze. Sollevare critiche inerenti all'eticità e la sicurezza di queste prestazioni, sembra giustificato. Dopo aver discusso su come si arriva a gestire nel miglior dei modi una live surgery, e aver preso in considerazione i "fattori di stress", Alessandro suggerisce, non senza personale esperienza sul campo da organizzatore e da chirurgo, gli antidoti più appropriati per ridurre la malpractice e rendere etico un

atto medico che altrimenti rischia di non esserlo appieno. Grazie Alessandro per aver trattato questo tema scomodo con "delicatezza descrittiva" affatto comune, in modo completo e del tutto educativo. Alessandro, aspetto altri tuoi contributi.

- **Dario Romano**, della Scuola milanese di Luca Rossetti, ci parla della trabeculoplastica laser. Introdotta nel 1979, è diventata una possibilità consolidata per il controllo della IOP nel glaucoma ad angolo aperto e/o in caso di ipertono oculare. I vantaggi non sono pochi, tantomeno da sottovalutare. Consente di ridurre la IOP sia in pazienti di nuova diagnosi che di eliminare o ridurre l'istillazione di colliri nei pazienti in terapia, sempre mal sopportati. Inizialmente proposta con Argon laser, la trabeculoplastica laser selettiva garantisce una uguale o superiore efficacia, una ridotta frequenza, e minori effetti avversi. Inoltre, la facile ripetibilità del trattamento, ne ha allargato il suo utilizzo evidenziandone il benefico sulla qualità della vita, Quality of Life, dei pazienti, argomento non secondario e molto auspicato. Passando in rassegna prima l'argon laser trabeculoplasty ALT, dopo la Selective Laser Trabeculoplasty SLT e, infine, la Micropulse Diode Laser Trabeculoplasty MDLT, l'amico Dario dimostra conoscenza ed esperienza, capacità e discernimento. La Scuola nella quale svolge la sua attività professionale d'altra parte, non consentirebbe falle o mancati culturali. Grazie a Dario e a Luca Rossetti.

- **Giuseppe Scarpa** e Andrea Beccastrini ci parlano delle intravitreali, la procedura chirurgica più eseguita in oftalmologia. Nei prossimi anni si prevede un ulteriore aumento del loro numero in concomitanza all'invecchiamento della popolazione e dell'aumento delle pato-

logie sistemiche, tra tutte il diabete. In Italia la loro esecuzione viene effettuata in camera operatoria o in ambiente accreditato sterile per i rischi infettivi. La pandemia da COVID-19 ha sconvolto la vita di tutti. Giuseppe ha deciso, per l'indisponibilità delle sale operatorie, di eseguire le intravitreali in una "clean room", locali del Day-Hospital, sfruttando un generatore di flusso laminare, ricevendo ottimi feedback da parte dei pazienti, e ottenendo una riduzione dei costi e dei tempi di attesa. Il tutto senza registrare un aumento dei tassi di complicanze infettive. L'articolo si inoltra sulle molecole in uso e su quelle che verranno, al fine di ridurre il numero delle iniezioni, con sgravio economico del Sistema Sanitario Nazionale e miglior comfort per i pazienti. Grazie Giuseppe ed Andrea per il fruttuoso ed utile contributo.

- **Paolo Limoli**, coadiuvato da Enzo Vingolo, Celeste Limoli e Marcella Nebbioso ci porta nel mondo affascinante e per tanti versi poco conosciuto della ipovisione. L'allungamento della vita media e l'aumento delle patologie distrofiche della neuroretina determinano ricadute negative sulla qualità di vita ad una popolazione sempre più vasta. Gli autori affrontano il problema ipovisione verificando la possibilità di rimodulare la funzione visiva con terapie cellulari utili a potenziarne le sue capacità. La terapia cellulare ricrea un microambiente retinico più adeguato, favorisce la vitalità cellulare della neuroretina, stabilizzandola nel tempo. Ci descrivono i principali meccanismi biomolecolari che possono aiutare l'azione delle terapie cellulari e propongono la "Limoli Retinal Restoration Technique", tecnica che ricorre a tre componenti cellulari, le cellule staminali mesenchimali, le cellule adipose stromali e le piastrine. Le cellule mesenchimali, nell'ambito della tecnica proposta, sono utili a costruire un

impianto di cellule autologhe a livello del piano sovracoroideale, finalizzato al neuroenhancement e alla valorizzazione delle cellule residenti nella neuroretina in corso di malattia degenerativa; il tutto non senza l'ausilio della secrezione paracrina di sostanze biologicamente attive. Gli autori si inoltrano a descrivere l'utilità degli altri componenti cellulari utilizzati e le varie patologie che possono beneficiare di tale innovativa metodologia riabilitativa. La Redazione di Oftalmologia Domani ringrazia vivamente del prezioso ed originale contributo tutti gli autori che da tempo si sono dedicati a questo delicato ed ostico settore dell'oftalmologia.

- **Marco Lupidi**, che alterna la sua attività professionale tra la Clinica Oculistica dell'Università delle Marche, diretta da Cesare Mariotti, e Genova, al Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili (DINOGMI), ci parla di prevenzione della Retinopatia Diabetica. L'epidemia di diabete mellito in Europa interessa un numero di persone sempre crescente, non lasciando indenne la retina. I numeri dei pazienti affetti da problemi sulla retina da diabete sono impressionanti: 6.4 milioni del 2019 verso 8.6 milioni per il 2050. Marco evidenzia che la valutazione specialistica sia essenziale. Ci introduce alla conoscenza delle nuove strategie di screening con i modelli di fundus camera alternativi. La telemedicina, i servizi "in cloud", uniti agli algoritmi di Intelligenza Artificiale sono in grado ormai di distinguere tra retine normali da patologiche. Le immagini ottenute con la fundus camera utilizzata nello studio si sono dimostrate del tutto comparabili alle altre metodiche di imaging tradizionale. Gli autori concludono che di fronte al preoccupante aumento dei casi di diabete e compromissione retinica, l'utilizzo di fundus camera portatili,

integrate ad algoritmi di intelligenza artificiale, costituiscono un valido aiuto per individuare tempestivamente i pazienti affetti da retinopatia diabetica al fine di trattarli nei tempi più opportuni per evitare le complicanze. Un grazie affettuoso da parte di tutta la Redazione.

- **Giuseppina Monteleone**, coadiuvata da colleghi di "Peso" dell'Oftalmologia italiana ci propone un focus sulla toxoplasmosi oculare attraverso la rassegna di alcuni casi clinici. La combinazione di più tecniche di imaging ha aiutato a rendere la terapia, anche in questi casi più personalizzata, minimizzando il rischio visivo. La pirimetamina orale, la sulfadiazina (o trimetoprim-sulfametossazolo) e i corticosteroidi rimangono la terapia cardine. Il trattamento chirurgico è riservato in genere alle complicanze. L'acuità visiva finale dipende naturalmente dalla localizzazione retinica dell'infezione, dal grado di infiammazione e dallo sviluppo di complicanze. Nei pazienti possono verificarsi spesso recidive; un follow-up a lungo termine sarà sempre opportuno. Le ondate migratorie e il riscaldamento globale potranno far aumentare i casi di Toxoplasmosi oculare, la cui prevalenza è ridotta solo con standard igienici più severi. Grazie alla giovane Giuseppina: al seguito di questi Mentori non potrai che avere un futuro professionale brillante.

- L'articolo "Realworld workflow: chirurgia della cataratta e maculopatia" di **Scipione Rossi** e Carlo Santucci dibatte un tema sentito e per molti versi controverso: quale sia il momento più opportuno per effettuare l'intervento di cataratta in presenza di patologie retiniche. Partendo dalle degenerazioni maculari neovascolari ed atrofiche, passando al pucker maculare, per finire con la retinopatia diabetica, il sapiente disegno che gli autori si propongono, di dare informazioni e suggerimenti in questi

frangenti clinici difficili e controversi, credo si sia realizzato pienamente. A tal proposito si citano gli studi Blue Mountains Eye Study, Beaver Eye Dam Study, AREDSed AREDS2, ANCHOR e MARINA, non senza intervallare il testo con spunti originali, che traggono forza da una lunga esperienza sul campo. La lettura di questo articolo, che evidenzia tante incertezze cliniche, tuttavia ci conforta: se da un lato avvalorata i molti dubbi, tanto sentiti e condivisi, dall'altro ci offre, con validi argomenti, ampi margini di certezze. Grazie Scipio per questo prezioso contributo; Oftalmologia Domani chiederà ancora il tuo supporto scientifico.

- **Per quanto mi riguarda** continuo ad interessarmi delle cellule gangliari retiniche. Costituiscono il punto di raccolta e passaggio del messaggio visivo che inizia nei coni e bastoncelli, cardine centrale per l'acuità visiva. La loro determinazione numerica, morfologica e di relazione, con gli altri elementi cellulari retinici, costituisce un target centrale della ricerca moderna sul glaucoma. Il loro studio anatomico-fisiologico è appena agli esordi, almeno per le possibilità cliniche e diagnostiche di diffuso utilizzo. Prendendo spunto dalla letteratura più recente, non senza confrontarmi con la mia esperienza, ho cercato di dare uno sguardo ai progressi dell'imaging retinico, e prospettare alcuni possibili nuovi argomenti interpretativi nella patogenesi del glaucoma. Particolare cura ho riservato alle fotografie; con il mio grafico ho curato ogni particolare con fine didattico, che mi spinge a lavorare sempre pensando alle nuove generazioni.





LE INTERVISTE DI OFTALMOLOGIADOMANI.IT

a cura di Amedeo Lucente

Dopo quattro 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 scendere 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 scendere 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.

Amedeo Lucente



Prof. Mario Stirpe

Presidente IRCCS Fondazione G.B. Bietti per lo Studio e la Ricerca in Oftalmologia

► D: Inizio con un argomento a Lei particolarmente caro, forse il più sentito, che La vede sempre impegnato in un progresso ancora in itinere con tante aspettative aperte

per la ricerca nel mondo dell'Oftalmologia: la Fondazione Giovan Battista Bietti. Nata nel 1984 per l'iniziativa di alcuni allievi del grande Maestro con l'intento di raccogliere l'eredi-

tà non solo accademica ma anche umana, Lei ne è il prestigioso Presidente. Per perseguire questo suo progetto non ha esitato a lasciare il gruppo di ricerca negli Stati Uniti che per primo al mondo aveva elaborato ed attuato la vitrectomia, organizzando a Roma nel 1980 il primo Congresso mondiale su tale nuova straordinaria metodica chirurgica. Vuole raccontarci, da principale e speciale protagonista, la nascita e sviluppo di questa lodevole e peculiare iniziativa scientifica e le motivazioni delle sue coraggiose scelte?

R: L'idea di una Fondazione è nata da una scelta di vita che mi ha portato a rinunciare al percorso universitario già intrapreso. A maggior comprensione vorrei ricordare gli episodi che hanno condizionato la mia scelta.

Benché i miei maggior interessi nell'oftalmologia fossero rivolti alla chirurgia della retina, un giorno fui chiamato dal Professor Benedetto Strampelli. Era estremamente fiero dei successi ottenuti con l'intervento di odontocheratoprotesi e voleva che io lo apprendessi. Pur ammirato dalla tecnica di quello che io definivo il più geniale artigiano dell'oftalmologia, mi resi subito conto che quell'intervento, che prevedeva tra l'altro l'asportazione di un dente con il peridonzio, non l'avrei mai praticato. Mi colpì tuttavia il fatto che lui prima di impiantare il dente, precedentemente preparato con l'inserzione di un lenticolo, rimuoveva abbondantemente il vitreo. Accompagnando il Prof. Bietti avevo precedentemente assistito ad un dibattito veramente sopra le righe tra Schepens e Kasner, che veniva definito dai presenti un oscuro personaggio proveniente dal gruppo creato da Ed Norton. Schepens propugnava il "Noli me tangere" del vitreo. Memore degli ammonimenti di Schepens, chiesi a Strampelli se una rimozione così abbondante del vitreo non comportasse complicazioni secondarie.

Mi rispose sorridendo che le complicazioni ci sarebbero state se lui non avesse attuato questa manovra.

Intanto Kasner, che avevo seguito con interesse dopo la storica discussione, pubblicò il primo successo al mondo con l'esecuzione di una vitrectomia open sky praticata su un occhio affetto da amiloidosi.

Seguendo questo esempio iniziai la rimozione open sky del vitreo nei casi complicati da vitreo retinopatia proliferativa. Qualche raro successo mi incoraggiava a cercare un perfezionamento della tecnica.

Intanto, secondo la prassi che generalmente seguiva, il Prof. Bietti mi chiamò per programmare il mio percorso universitario. Non nascose la sua delusione di fronte al mio disinteresse. Mi ero caparbiamente appassionato alla prospettiva che sembrava aprirsi nella chirurgia della retina ed un percorso come era allora previsto nell'università mi avrebbe distolto dai miei interessi.

Era l'inizio del 1972 quando il Prof. Bietti fu invitato negli Stati Uniti a tenere la Proctor lecture. Norton invitò il Professore a visitare un moderno Istituto che stava edificando a Miami: il Bascom Palmer. Robert Machemer era il figlio di un'oculista tedesco scomparso nell'ultima guerra, amico del Prof. Bietti. Era stato accolto da Norton dopo essere stato rifiutato da Schepens. Saputo della presenza del Prof. Bietti, chiesi di incontrarlo illustrandogli le prospettive della vitrectomia closed eye, condotte con l'aiuto di un brillante tecnico, Jean Marie Parel. A Robert era stato concesso l'accesso ad un semplice garage e lì aveva costituito il suo laboratorio. Tornando in sede, il Prof. Bietti mi raccontò quanto aveva visto, concludendo che lui era dubbioso sulla tecnica, ma che se vi fosse stato un successo questo sarebbe avvenuto con la loro tecnica e non con la mia.

Le mie perplessità vennero subito superate da una lettera proveniente dal Bascom Palmer. Machemer scriveva al Prof. Bietti invitandomi a far parte del gruppo di Miami, sottolineando che ogni idea era la benvenuta.

Ho ripensato spesso al ruolo del Prof. Bietti ed alla lungimiranza di un grande Maestro che pur dubbioso sulle possibilità di una tecnica ne favoriva l'approfondimento.

A Miami ero entrato in un gruppo compatto e pieno di entusiasmo per le prospettive che si aprivano. Vi facevano parte Machemer, che conduceva il gruppo e poi Michels, con il quale avevo stretto una fraterna amicizia e Blankenship, Blumenkranz, Clarkson e altri eccellenti colleghi che progressivamente si avvicinavano al gruppo. Le nostre conoscenze erano arricchite dalla presenza di personaggi come Norton, Gass e Green.

Nel 1977 fui richiamato in Italia per una notizia tristissima: il Prof. Bietti era deceduto al Cairo durante l'organizzazione mondiale della Sanità.

Alcuni impegni assunti mi portavano ad alternare periodi di permanenza tra Roma e Miami. Avevo chiesto alla Società Italiana di Oftalmologia una commemorazione per il Prof. Bietti, come mi sembrava meritasse. Al diniego decisi con Machemer di organizzare in Roma il 1° Congresso Internazionale sulla Vitrectomia. Machemer avrebbe tenuto la prima lettura in memoria del Prof. Bietti.

I congressisti arrivarono da ogni parte del mondo e molti retinologi avvicinarono per la prima volta la tecnica. Lo stesso Relia Zivojinovic, che aveva seguito il metodo di Scott, mi raccontava che dopo il congresso al quale aveva assistito come uditor si era immediatamente cimentato nella rimozione di proliferazioni vitreo retiniche, creando poi un suo metodo.

Nei primi anni '80 dopo una proposta molto

interessante di Robert Machemer, che aveva intanto assunto la direzione del dipartimento di oftalmologia alla Duke University, compresi che il ruolo propositomi mi avrebbe portato stabilmente negli Stati Uniti. Era giunto il momento di stabilizzare la mia vita. Non avevo dimenticato il mio Maestro scomparso prematuramente e questo mi ha portato ad iniziare un lavoro per creare una Fondazione dedicata all'oftalmologia in suo nome.

In Italia le Fondazioni erano allora guardate con molto sospetto; Andreotti aveva sostenuto che nascessero per sottrarre fondi al fisco. Superando i pregiudizi, varai la Fondazione ed ottenni rapidamente il riconoscimento giuridico da parte della Presidenza della Repubblica. Rappresentavamo allora uno dei pochi esempi di una Fondazione in medicina.

Si associò subito a me il Prof. Bucci, che aveva viceversa seguito la carriera universitaria. Io mi sarei definitivamente occupato della Fondazione e lui, attraverso l'università, avrebbe aperto ai miei collaboratori una strada per le pubblicazioni scientifiche.

► D: Nel giugno del 1993 la Sua udienza alla Camera dei Deputati ha cambiato il corso della storia nei trapianti di cornea in Italia. Dopo soli due mesi da quella Sua "arringa" la normativa relativa all'innesto del tessuto corneale venne stralciata dagli altri trapianti di organo. Vuole ripercorrere per i nostri lettori quei momenti così cruciali ed esaltanti per la storia della nostra Oftalmologia?

R: Rientrato in Italia mi ero reso protagonista di numerose polemiche con le università e con le Istituzioni. La stampa era costantemente dalla mia parte.

Venne allora a trovarmi Giovanni Rama, che aveva costituito in Mestre la prima banca degli occhi ed aveva cercato diplomaticamente di ri-

solvere una questione che interessava strettamente l'oculistica italiana: da circa 15 anni, una legge che includeva l'innesto di cornea nella legge generale dei trapianti vietava in pratica il trapianto di cornea. Avevo difeso pubblicamente, attraverso una trasmissione radiofonica che si ripeteva ogni mattina, Giancarlo Falcinelli sottoposto ad una indagine della magistratura per avere effettuato qualche trapianto. Per Giovanni Rama rappresentavo l'uomo adatto a rompere il cerchio negativo che si era creato attorno al trapianto di cornea.

Mi recai da Franco Marini, Ministro del Lavoro, fortemente radicato nei principi di giustizia. Il relatore della legge dei trapianti faceva parte della sua corrente e lui era fiducioso che comprendesse. Non fu così e Franco allora decise di provocare un'audizione alla Camera, sicuro delle mie reazioni.

Mi recai alla Camera con Giovanni Rama. Chiedemmo che prima dell'inizio del dibattito venisse audita una relazione presentata dal cultore della materia. Inutile che io dica come Giovanni aveva preparato la sua relazione. Mentre lui parlava io osservavo l'aula: qualcuno leggeva il giornale qualcuno si era addirittura addormentato. Ultimata la relazione il Presidente si alzò e congratolandosi freddamente con Giovanni chiarì che non vi sarebbe stato alcun cambiamento; un dibattito sarebbe stato inutile. Giovanni tornò a sedersi vicino a me con le lacrime agli occhi. Preso da un accesso di rabbia mi alzai urlando che nel Paese che avevo frequentato un uomo come Giovanni sarebbe stato tenuto in ben altra considerazione. Il totale disinteresse era reso evidente da chi leggeva durante la relazione e da chi si era addirittura addormentato. Invitai i presenti ad affacciarsi fuori dall'aula; avrebbero trovato tutte le testate giornalistiche che avevo condotto con me ed alle quali avrei denunciato il

comportamento dei politici italiani; questo al di là del disagio dei pazienti costretti a recarsi fuori dal Paese per risolvere il loro problema. Le cose cambiarono repentinamente e molti deputati si alzarono dichiarando che loro non sapevano. A quel punto il relatore venne a sedersi vicino a me dicendo: "Professore io credo che lei abbia vinto la sua battaglia e da questo momento mi offro per lavorare con lei".

Tornai da Franco Marini: il più era stato fatto; tuttavia le elezioni erano alle porte ed era necessario ottenere tempestivamente l'approvazione da parte delle commissioni parlamentari responsabili. Per Franco Marini non fu difficile. Rimaneva un ostacolo, il regolamento, che avrebbe potuto portare ad un allungamento pregiudizievole dei tempi. Franco Marini superò l'ostacolo proponendo la liberalizzazione. Tutto questo mi creò più tardi qualche disagio. Promulgata la legge, con la liberalizzazione iniziarono le importazioni dall'estero ed un giudice mi accusò per aver sostenuto una legge che secondo lui aveva aperto la strada ad attività malavitose.

Ero stanco perché tutto quanto facevo non mi esimeva da una camera operatoria veramente pesante e dai miei impegni internazionali. Accettai tuttavia un lungo dibattito televisivo, che vide i conduttori inizialmente ostili schierarsi apertamente dalla mia parte. Durante il dibattito portai ad esempio la Banca degli Occhi di Rama. La creazione di Banche degli Occhi nel Paese avrebbe regolato la distribuzione del tessuto. Diedi l'esempio creando con l'allora Assessore alla Sanità Cosentino la Banca degli Occhi del Lazio, che fu allocata presso il San Giovanni.

► ***D: Lo sviluppo della Fondazione Giovanni Battista Bietti non poteva trovare terreno più favorevole di progressione del riconoscimento***

da parte del Ministero della Salute a "Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico" IRCCS, unico soggetto in Italia per la disciplina di "Oftalmologia". Un altro importante passo in avanti è stato la partnership con l'Azienda Ospedaliera di rilievo nazionale ad alta specializzazione San Giovanni Addolorata, realizzando così l'unione tra un'azienda pubblica ed i laboratori privati di ricerca della Fondazione. Questi disegni strategici, che molto hanno inciso nello sviluppo scientifico della nostra Oftalmologia, vedono Lei sempre protagonista, promulgatore ed ispiratore. Vuole partecipare ai lettori della nostra Rivista il cammino che ha portato a questi prestigiosi risultati? Raccontarci la tanta fatica che, insieme ai Suoi collaboratori, ha dovuto ostinatamente affrontare?

R: Intanto eravamo arrivati alla fine degli anni '90 ed erano caduti i pregiudizi verso le Fondazioni. Istituzioni pubbliche soprattutto universitarie scoprivano i vantaggi offerti dall'istituzione di una Fondazione.

La Fondazione Bietti, che aveva rappresentato a lungo un unicum, rientrava in un gruppo destinato ad allargarsi. Intanto la Fondazione si era arricchita con una solida alleanza con la Fondazione Roma, Presieduta dal Prof. Emmanuele Emanuele prodigo di aiuti e consigli.

Iniziai allora a coltivare l'idea della costituzione di un istituto di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS) che potesse dare ai giovani, seriamente dedicati alla materia, le stesse opportunità che avevo avuto negli Stati Uniti. Questo è avvenuto per me sorprendentemente nel 2005 con motivazione da parte della Conferenza Stato-Regioni più per l'opera svolta che per la presenza di una struttura (in quel momento ero ospitato). Credo di essere stato nella storia degli IRCCS l'unico esempio di un

affidamento con motivazione di stima per il lavoro svolto. Era comunque sottolineato che avrei dovuto assumere l'impegno per l'organizzazione di un Istituto che avrebbe accolto l'unico IRCCS monotematico in campo nazionale.

La site-visit triennale avrebbe accertato che questo fosse avvenuto.

L'ospitalità ottenuta prima presso il Fatebenefratelli e poi presso il San Giovanni era stata tollerata, ma doveva rappresentare una soluzione transitoria. Nonostante gli impegni presi: Consiglio Superiore di Sanità; Istituto Superiore di Sanità; presidenza di qualche commissione Ministeriale e soprattutto una camera operatoria molto impegnativa, ho lavorato a lungo portando a termine, con l'aiuto della Fondazione Roma, dell'IRCCS Neuromed entrato a far parte della nostra assemblea e dei miei collaboratori, la strutturazione di un Istituto definito un gioiello da parte di chiunque l'abbia visitato.

Avevo così onorato l'impegno preso con la conferenza Stato Regioni e costituito una solida base per il futuro.

► D: *Facendo una rapida carrellata sicuramente Lei ha il più alto numero di onorificenze, nazionali ed internazionali, tra gli Oftalmologi non solo italiani: un Guest of Honor dell'American Academy of Ophthalmology, un Gold Lion della Penn State University, e ben sei Medaglie d'Oro ricevute da Università, Istituti e Associazioni nazionali ed estere. Il titolo di Cavaliere di Gran Croce dell'Ordine al Merito della Repubblica Italiana ricevuto nel 2006, la più elevata onorificenza attribuita solo a pochissime personalità direttamente dal Presidente della Repubblica, se si esclude il Cavaliato decorato di Gran Cordone riservato ai Capi di Stato, è forse il riconoscimento più sentito, e conferma il Suo attaccamento alla Nazione. Non certo solo per*

questi prestigiosissimi titoli Lei è unanimemente considerato "Intellettuale Aristocratico dell'Oftalmologia Italiana", un vero vanto per tutti gli oculisti italiani. Ma come ha fatto ad essere sempre "Eccellente" in tutto? I giovani vedono questi traguardi come mete irraggiungibili. È proprio così?

R: Chi è impegnato pienamente per il raggiungimento di una finalità che rappresenti un simbolo che onori un padre o un maestro e che possa creare opportunità ai più meritevoli non pensa generalmente ad accumulare onorificenze. Oltretutto qualcuna di queste, come la Medaglia d'Oro al merito della Sanità e la Croce al Merito attribuite "Motu Proprio", mi sono giunte in maniera tanto inaspettata da non comprendere subito di cosa si trattasse. Vi è certamente riconoscenza e rispetto per chi ha creduto di attribuirle. Arrivando al cuore della vostra domanda vorrei dire ai più giovani che fortunatamente la media degli Italiani è dotata di una buona intelligenza. Questa dote non è tuttavia sufficiente al raggiungimento di uno scopo se mancano volontà, perseveranza e disponibilità al sacrificio.

► D: Non volendo approfittare oltre per ultimo, non per importanza, Le chiedo cosa pensa delle vicende, tristi e poco edificanti, che sta passando l'Oftalmologia italiana. È un travaglio che ha coinvolto più o meno direttamente tutti, e la nostra immagine ha perso quel prestigio di cui andavamo tanto fieri. Si potrà mai rimediare? Ritorneremo di nuovo uniti nella concordia come sempre è stato voluto ed auspicato dai padri dell'Oftalmologia italiana?

R: Che dire della Società Italiana? Quello che sta avvenendo è talmente al di fuori della mia mentalità che mi rimane difficile qualsiasi interpretazione. Ho avuto nella mia vita incontri con personaggi che non avrebbero mai conce-

pito di anteporre i propri interessi a quelli della comunità. Vorrei ricordare solo un episodio: una sera Robert Machemer mi invita a cena e, ancora giovane, mi dice che vuole lasciare la direzione dell'Istituto. Gli domando il perché e lui mi risponde che si era accorto di non avere più idee nuove (e ne aveva tante). Insisto per dissuaderlo e gli faccio notare che qualsiasi persona fosse venuta avrebbe comunque avvertito il peso della sua personalità. La risposta: "Se mi accorgerò di questo vuol dire che andrò via".

Lo stesso personaggio che quando varavo la Fondazione mi dava un viatico: *se due persone in un ambiente che dovrebbe essere protetto litigano, non domandarti da che parte è la ragione e allontanale entrambe perché saranno nocive all'ambiente.*

Ho ripensato a queste determinazioni quando un personaggio della nostra Sanità per il quale nutro molta stima mi diceva che l'oftalmologia italiana porta il triste primato della litigiosità. Al di là di ogni considerazione, bisognerebbe riflettere su quale esempio si sta dando alle nuove generazioni.



Il Professor Hai LU è Direttore e Primario del Dipartimento del Fondo Pediatrico dell'Ospedale Tongren di Pechino, affiliato alla Capital Medical University, e Vice Capo dell'Eye Trauma Group of Ophthalmology Branch of Chinese Medical Association. Membro di numerosi comitati, nel 2018 è stato insignito del "Chinese Society of Ophthalmology Award", il più importante riconoscimento per gli oftalmologi in Cina. Tra i primi ad introdurre e praticare la facoemulsificazione e la vitrectomia combinata nel suo paese, molto esperto in oftalmologia pediatrica, per 13 anni consecutivi ha presieduto l'equipe per intervenire sui traumi bulbari nell'Ospedale Tongren di Pechino, in occasione del Capodanno Cinese. In prima persona in molte missioni umanitarie nel suo paese e nel mondo, specie in Africa, come la "Health Express" con oltre 1.000 interventi eseguiti di cataratta gratuitamente, è chiamato dal governo cinese a collaborare alla formazione degli specializzandi in oftalmologia e ad organizzare corsi e stage clinici e chirurgici di perfezionamento.



Prof. Hai Lu

*Vice-chairman of Department of Ophthalmology,
Beijing Tongren Hospital, Capital University of Medical
Science, China*

► **D: Da dove nasce la sua passione per la chirurgia della cataratta e del vitreo-retinico?**

R: Mi occupo di oftalmologia da quasi 30 anni. Ho iniziato la mia carriera in retina. All'inizio della mia pratica, mi sono reso conto dell'importanza di curare la malattia degli occhi nel suo insieme. Ho continuato a sviluppare le mie capacità chirurgiche sia nella chirurgia della cataratta che in quella vitreo-retinica, e alla fine sono diventato uno degli esploratori della promozione della chirurgia combinata di faco e vitrectomia in Cina. Da allora, la chirurgia combinata è stata ampiamente accettata nell'oftalmologia cinese.

► **D: E per quanto riguarda il suo interesse speciale per i bambini?**

► **Q: Where does your passion for cataract and vitreoretinal surgery come from?**

A: I have been engaged in ophthalmology for almost 30 years. I started my career in retina. Early in my practice, I realized the importance of treating eye disease as a whole. I kept building my surgical skills both in cataract and vitreoretinal surgery, and eventually became one of the explorers of promoting combined phaco and vitrectomy surgery in China. Since then, the combined surgery has been widely accepted in Chinese ophthalmology.

► **Q: And what about your special interest for children?**

A: I like children! Children are the most beauti-

R: Mi piacciono i bambini! I bambini sono i doni più belli di Dio. La retina pediatrica è una delle aree più difficili in oftalmologia. Mi piace affrontare le sfide. Porti la visione ai bambini, porti loro una nuova vita diversa. Inoltre, il servizio di retina pediatrica era sottosviluppato e c'erano pochissimi medici in grado di curare le malattie della retina pediatrica in Cina 10 anni fa. Ora, con i nostri sforzi, ci sono stati notevoli miglioramenti in questo settore.

► D: Cosa c'è dietro il suo interesse per le attività di riduzione della povertà con migliaia di interventi di cataratta gratuiti eseguiti e missioni mediche nelle aree più povere del mondo?

R: È sempre stato un privilegio per un medico poter aiutare qualcuno gratuitamente. Mi sento felice di aiutare i miei pazienti, siano essi ricchi o poveri. Sono stato impegnato in molte attività di riduzione della povertà dentro e fuori la Cina. Queste attività avevano aiutato decine di migliaia di persone povere che non erano in grado di pagare per i loro interventi chirurgici agli occhi.

► D: Quali sono i campi di ricerca a cui è maggiormente interessato? Quali sono i progetti clinici in fase di sviluppo nella sua istituzione e gli obiettivi per il prossimo futuro?

R: Il mio team è stato coinvolto in numerosi studi multicentrici in chirurgia vitreoretinica. Collaboriamo inoltre con alcune aziende, come ALCON e ZEISS, per sviluppare nuove tecniche chirurgiche sia nella chirurgia vitreoretinica 3D che nell'OCT intraoperatorio. Queste tecnologie all'avanguardia rappresentano il futuro della digitalizzazione della chirurgia in oftalmologia.

► D: Come è organizzata l'Oculistica nel suo paese? Quali sono gli studi che bisogna frequentare per diventare Oculista/Chirurgo nel

ful gifts from God. Pediatric retina is one of the most challenging areas in ophthalmology. I like facing challenges. You bring the vision to children, you bring them all new different life. What is more, pediatric retina service was under developed, and there were quite few doctors who were able to treat pediatric retina diseases in China 10 years ago. Now with our efforts, there have been dramatic improvements in this area.

► Q: What's behind your interest in poverty alleviation activities with thousands of free cataract surgeries performed and medical missions in the poorest areas of the world?

A: It has always been a privilege for a doctor to be able to help someone for free. I feel happy to help my patients, whatever they are rich or poor. I have been engaged in many poverty alleviation activities in and outside China. These activities had helped tens of thousands poor people who were not able to pay for their eye surgeries.

► Q: What are the field of research you are mostly interested in? What the Clinical projects under development in your institution and goals for the near future?

A: My team has been involved in a number of multicenter studies in vitreoretinal surgery. We are also in collaboration with some companies, like ALCON and ZEISS, to develop new surgical techniques in both 3D vitreoretinal surgery and intraoperative OCT. These state of art technologies represent the future of surgery digitalization in ophthalmology.

► Q: How is the Ophthalmology organized in your country? Which are the studies you have to attend to become Ophthalmologist/Surgeon in your country? What's the main steps of your professional growth? How relevant is the tea-

suo paese? Quali sono le tappe principali della sua crescita professionale? Quanto è rilevante l'attività didattica? Secondo lei, quanto conta un buon insegnante?

R: L'oftalmologia è organizzata come l'oftalmologia dell'Accademia cinese che è raggruppata in diverse società di sottospecialità come retina, glaucoma, cornea, cataratta e chirurgia refrattiva, ecc. Per diventare un oftalmologo, è necessario completare la propria istruzione medica universitaria seguita da una formazione residente sistemica processo in Cina. Esistono anche numerosi programmi ECM per oftalmologi cinesi. Io stesso sono stato profondamente coinvolto in questi programmi. Un buon insegnante non dovrebbe solo insegnare ai giovani medici come eseguire interventi chirurgici, ma anche aiutarli a costruire il pensiero clinico. Ciò che è ancora più importante, dovrebbero imparare come prendersi cura e come trattare.

► D: Qual è il messaggio che vorrebbe condividere con gli studenti interessati a studiare Oftalmologia? Il percorso per diventare un "leader" è lo stesso della sua generazione o ci sono cambiamenti? Eventualmente quali sono le principali differenze?

R: Per essere un buon oculista ci vuole passione! Dovresti sempre rimanere affamato di nuove tecnologie e situazioni cliniche emergenti che ti portano al pensiero e alla ricerca scientifica. La tecnologia cambia, ma la filosofia di base di essere un buon medico e un leader nella tua specialità rimane invariata.

► D: Nel 3° millennio, gli sviluppi dell'oftalmologia saranno solo in parte prevedibili, come attraverso la robotica e la telemedicina. Qual è la sua visione personale sugli sviluppi futuri dell'oftalmologia?

ching activity? In your opinion, how important is a good teacher?

A: Ophthalmology is organized as Chinese Academy Ophthalmology which is sub-grouped in different subspecialty societies like retina, glaucoma, cornea, cataract and refractive surgery, etc. To become an ophthalmologist, one has to finish his/her college medical education followed by systemic resident training process in China. There are also a number of CME programs for Chinese ophthalmologists. I myself has been deeply involved in these programs. A good teacher should not only teach the young doctors how to perform surgeries but also help them to build up the clinical thinking. What is even more important, they should learn how to care as well as how to treat.

► Q: What's the message you would like to share with the students who are interested in studying Ophthalmology? In your opinion, the journey to become a 'leader' and the related bumpy roads are the same for your and the actual generation or there have been any changes? If so, which are these main changes?

A: To be a good ophthalmologist, you need passion! You should always stay hungry for new technologies and emerging clinical situations which lead you into scientific thinking and researches. Technology changes, but the basic philosophy of being a good doctor and a leader in you specialty remains unchanged.

► Q: In the 3rd millennium, the developments of Ophthalmology will be only partially foreseeable, like through robotics and telemedicine. What's your personal vision about the future developments in Ophthalmology?

A: Ophthalmic technology has been evolving dramatically from the traditional mechanical and optics into robotics and digitalization.

R: La tecnologia oftalmica si è evoluta notevolmente dalla tradizionale meccanica e ottica alla robotica e alla digitalizzazione. Queste nuove tecnologie stanno rendendo l'oftalmologia meno invasiva e più precisa e offrono sempre più approfondimenti sulla natura delle malattie degli occhi. Da buon oculista, dovrete sempre tenerli d'occhio e tenervi aggiornati!

► D: *So che non è solo un esperto di chirurgia vitreoretinica, ma anche un bravo fotografo che conosce meglio l'ottica. Ciò rende molto più facile comprendere le nuove tecnologie in chirurgia. Posso invitarla a condividere con noi la sua esperienza nella tecnologia OCT intraoperatoria di ZEISS nella sua chirurgia vitreoretinica?*

R: È molto importante per un oftalmologo capire l'ottica. Essendo un fotografo, posso capire sia l'ottica convenzionale che l'ottica digitale. OCT intraoperatorio in una combinazione di OCT e microscopio chirurgico convenzionale. Questa è una nuova tecnologia che offre una valutazione più approfondita della patologia della retina a livello istologico durante la chirurgia vitreoretinica. Mostra le condizioni in tempo reale e precise dei comportamenti chirurgici. Non solo aiuta a vedere, ma aiuta a capire.

These new technologies are making ophthalmology less invasive and more precise, and offer more and more insights into the nature of eye diseases. As a good ophthalmologist, you should always keep an eye on them and keep yourself updated!

► Q: *I know that you are not only an expert in vitreoretinal surgery, but also a good photographer who understands optics better. This makes it very easier for you to understand new technologies in surgery. May I invite you to share with us your experience in ZEISS intraoperative OCT technology in your vitreoretinal surgery?*

A: It is very important for an ophthalmologist to understand optics. Being a photographer, I can understand both conventional optics and digital optics. Intraoperative OCT in a combination of OCT and conventional surgical microscope. This is a new technology that offers more in-depth of evaluation of retina pathology at histological level during vitreoretinal surgery. It shows the real-time and precise conditions of the surgical behaviors. It not only helps seeing but helps understanding.



Alessandro Mularoni

*Direttore di Oculistica dell'Ospedale Istituto per la Sicurezza Sociale,
Repubblica di San Marino*



Live or not live: impatto educativo e criticità della chirurgia dal vivo in oftalmologia

Abstract: La chirurgia oculare dal vivo, *live surgery*, viene effettuata da diversi anni in Italia e all'estero nei più importanti e partecipati congressi nazionali ed internazionali, ma anche in realtà congressuali locali. Il suo ruolo didattico e di confronto, indiscutibile fino a pochi anni fa, trova oggi validi competitors nei social media, che sono in grado di offrire un'ampia e completa gamma di materiale video, sempre a disposizione dell'utente, e da altre forme di *live surgery*, come la *re-live* e la *streaming live*.

Viene presentata una valutazione sui vantaggi e sulle criticità della *live surgery*, soprattutto focalizzando sugli aspetti organizzativi, economici ed etici e analizzata una nuova prospettiva legata al coinvolgimento dell'organizzatore e della sua équipe, come momento di crescita e stimolo professionale.

Keywords: *ocular live surgery, re-live surgery, streaming live surgery, chirurgia oculare dal vivo.*

Negli ultimi due decenni, gli eventi di chirurgia dal vivo (Live Surgery Events - LSEs) hanno riscosso interesse e successo crescenti: nei più importanti e partecipati congressi nazionali ed internazionali sono sempre presenti sessioni dedicate alla chirurgia in diretta.

In oftalmologia, in Italia e nel resto del mondo, lo spazio dedicato alla *live surgery* (LS) è progressivamente aumentato; la LS costituisce spesso il core del meeting e viene posizionata negli orari più strategici.

In letteratura troviamo numerosi report di *live surgery* di differenti specialità (urologia, chirurgia generale, otorinolaringoiatria, ortopedia,

neurochirurgia¹⁻²), ma pochi di questi forniscono un confronto rispetto agli interventi eseguiti nella normale routine operatoria, in termini di risultati e complicità³.

Recentemente sono state sollevate anche alcune critiche relative all'eticità e sicurezza di queste prestazioni⁴⁻⁶.

Sfruttando la lunga esperienza di chirurgia in diretta personale e delle società oftalmologiche in cui sono stato coinvolto con vari ruoli, ritengo sia interessante approfondire questi aspetti, e cioè fare un confronto fra il valore educativo-formativo e gli aspetti critici della LS.

Il ruolo formativo della *live surgery* viene sem-



Figura 1 - La sala operatoria durante una seduta di live-surgery: operatori e tecnologia

pre visto dalla parte dell'audience, ma facciamo il contrario, vediamo come impatta su chi decide, sceglie, prepara ed "apparecchia la tavola" ai chirurghi che si siederanno al tavolo operatorio.

Come si arriva ad una live surgery

Questo iter noto a tutti gli organizzatori di meeting con LS merita di essere approfondito.

La società oftalmologica, in sede di riunioni del suo consiglio direttivo, decide se proporre nel suo congresso annuale una o più sessioni dedicate alla chirurgia in diretta.

Di solito si argomenta su un aspetto molto delicato, cioè se eseguire interventi didattici ad alta percentuale di risultato, oppure su casi complessi, solitamente più incerti nelle tempistiche e nella gestione. Fino ad ora questi ultimi, che sono molto seguiti dall'audience, vengono gestiti nella cosiddetta sessione di Re-live, cioè una chirurgia già eseguita e registrata che viene montata e presentata ad hoc per mostrare gli step più significativi.

Un membro del consiglio direttivo o un socio vengono incaricati di realizzare la LS dal cen-

tro in cui lavora: si tratta sempre di centri ad elevata tecnologia, con grandi volumi e provata esperienza chirurgica.

Il consiglio direttivo decide il numero di live surgery da programmare e quali novità in termini di strumenti, tecniche, device vuole mostrare.

Le aziende che commercializzano questi prodotti sono contattate e viene chiesto loro chi sono gli utilizzatori di questi strumenti con l'esperienza più significativa: a questo punto un elenco di chirurghi esperti viene consegnato al consiglio direttivo che effettuerà le scelte e inviterà il chirurgo alla live surgery.

Inizia la parte più didattica, entusiasmante e faticosa, quella di arruolamento dei pazienti presso il centro che ospiterà la LS. In questa fase viene coinvolta tutta l'equipe allo scopo di individuare i casi idonei in base alle tecniche che si vogliono eseguire ed alle tecnologie che si vogliono utilizzare.

Questa fase di preparazione, che può durare anche diversi mesi, è di grande fatica e di grande crescita per tutto il gruppo: ricordo l'esperienza positiva di quando abbiamo organizzato il congresso AICCER 2017 a Rimini, in cui



Figura 2 - La preparazione della sala operatoria fra 2 interventi di live-surgery

furono eseguite 33 LS, di cui la maggior parte con IOL ad alta tecnologia dalle sale operatorie dell'Ospedale di San Marino.

Ero arrivato da circa un anno all'ospedale di San Marino per creare un servizio di oculistica: con un gruppo di colleghi giovani, per la maggior parte, e alcuni più esperti, abbiamo collaborato instancabilmente per realizzare l'evento e questo ha lasciato una grande compattezza e senso di appartenenza nella nostra equipe. Ricordo che il periodo pre AICCER, quello di selezione e preparazione dei pazienti per la LS, è stato determinante per una crescita rapidissima del nostro gruppo, in termini di conoscenze e competenze: i pazienti selezionati e preparati venivano a turno ricontrollati e definitivamente arruolati per la chirurgia, veniva ordinata la IOL e assegnati al chirurgo.

Selezionare trenta o più pazienti per la LS significa visitare circa il triplo dei casi; si fa un primo arruolamento di circa cento pazienti con cataratta, si selezionano quelli idonei e si crea un pool di riserve.

L'utilizzo di numerosi modelli di IOL ad alta tec-

nologia richiede un lavoro immane in termini di calcoli e compilazione di modulistica; lascia però un'eredità di conoscenze impagabili. Da allora le nostre sedute di cataratte prevedono il 10-15% di IOL ad alta tecnologia, in un contesto pubblico, con grande soddisfazione degli operatori e del paziente.

Come si gestisce una live surgery

Nei giorni che precedono il meeting, l'ospedale o la struttura che ospiterà l'evento mette a disposizione un numero di sale operatorie a seconda del numero delle dirette, nonché gli spazi comuni per stoccare i materiali che verranno utilizzati. Nelle ultime versioni delle LS si è verificato un cambiamento organizzativo: le aziende presenti sul mercato dell'oftalmologia con set di attrezzature complete (per esempio microscopio, facoemulsificatore, laser a femtosecondi, vitrectomo) hanno preferito allestire delle sale operatorie monomarca in cui i chirurghi impegnati hanno utilizzato tutte le attrezzature a disposizione.

La gestione dei tempi, in cui si susseguono le



Figura 3 - L'utilizzo dei sistemi 3D come momento altamente didattico e formativo per tutti i protagonisti della sala operatoria

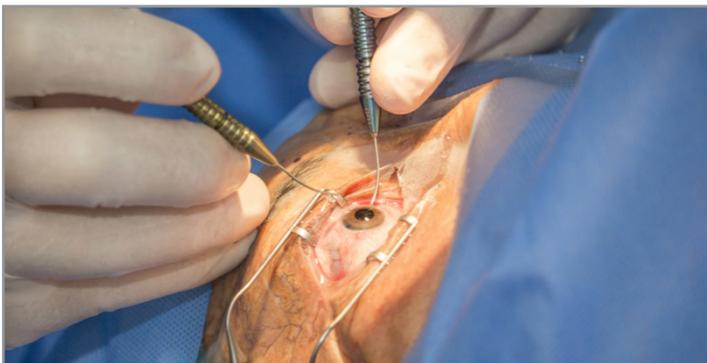


Figura 4 - Inquadratura laterale di tecnica bimanuale di aspirazione delle masse nella chirurgia della cataratta

dirette dalle varie sale operatorie, è un fattore fondamentale per la buona riuscita dell'evento: giocano un ruolo fondamentali infermieri, anestesisti, specialist e naturalmente il moderatore ed il chirurgo che sono i veri protagonisti visibili.

Un'interazione vivace e costruttiva fra queste due figure rende estremamente interessante e coinvolgente anche un intervento senza caratteristiche speciali. Spesso questi due protagonisti si confrontano nei giorni o nelle ore precedenti per creare una scaletta mentale di

topics interessanti sui quali discutere: lo trovo didattico e proficuo per l'audience.

Pochi sanno che verso la fine della giornata, nelle sale operatorie non in diretta, vengono operati tutti i pazienti-riserva: è un'ottima occasione per i chirurghi del servizio per confrontarsi con nuove tecnologie che normalmente non utilizzano.

Voglio enfatizzare l'importanza della cosiddetta squadra degli "invisibili", intendo tutte quelle persone che svolgono un ruolo fondamentale, ma non appaiono in veste di protagonista; questi sono infermieri, ortottisti, anestesisti, specialist, medici del servizio.

Vengono ringraziati pubblicamente alla fine della kermesse dai vari chirurghi e sempre dal padrone di casa e spesso ci scappa anche una foto di gruppo. Tutto questo oscuro lavoro non va affatto perduto, è un'acquisizione di capacità e competenze che rimane in eredità

al servizio: nella mia esperienza è un tesoro di competenze che ritorna utile nella attività di tutti i giorni.

Con i colleghi dell'università di Bari abbiamo valutato i risultati delle live surgery eseguite a San Marino e a Bari durante le edizioni di AICCER 2017 e 2018; 54 chirurgie eseguite da 47 differenti chirurghi.

Trovate in dettaglio i risultati nell'articolo "Live surgery outcomes in cataract surgery" pubblicato nel 2022 sulla rivista *European journal of Ophthalmology*⁷.

È un articolo dal contenuto molto originale dal momento che confronta il risultato dell'occhio operato in live surgery dai vari chirurghi, con il risultato dell'occhio controlaterale operato nella struttura di appartenenza durante le normali sedute operatorie.

Ci può fornire una risposta alle perplessità sollevate dai critici della live surgery, che si chiedono se le condizioni mentali ed ambientali in cui opera il chirurgo garantiscano il risultato ottimale per il paziente.

Fattori che possono generare stress

- ambienti di lavoro nuovi, personale di sala operatoria nuovo, caso da operare non conosciuto;
- utilizzo di device con cui si ha poca dimestichezza (microscopio, letto e sedile operatorio, facoemulsificatore, vitrectomo, femtolaser, IOL e iniettore dedicato);
- capacità di operare mantenendo il dialogo con moderatore e/o audience;
- scarsa collaborazione del paziente che avverte un ulteriore stress legato all'ambiente della sala operatoria iperfrequentato e frenetico

- aspettative eccessive per sé e per l'ambiente, sentirsi sotto esame alla presenza di colleghi esperti.

Antidoti per vincere lo stress

Di seguito un elenco di consigli dettati dall'esperienza e dalla frequentazione di sedute di LS in varie vesti:

- nei giorni precedenti la chirurgia farsi inviare tutta la documentazione relativa al paziente;
- recarsi nella sede operatoria un po' di tempo prima per visitare il paziente, colloquiare con lui e ipotizzare il suo grado di collaborazione; se è tranquillo o necessita di sedazione; spiegare che fra il chirurgo e l'audience ci sarà un continuo confronto, trattandosi di momenti didattici
- nelle prime esperienze portarsi il proprio strumentista, i propri set di ferri per ricreare un ambiente il più possibile familiare; utilizzare sempre strumenti e device con cui si ha buon feeling ed esperienza, ci consentirà di superare eventuali difficoltà o imprevisti;
- abituarsi nelle normali sedute operatorie a parlare e spiegare mentre si opera: questo nelle nostre sale operatorie rappresenta la routine, dal momento che siamo spesso attorniti da colleghi, observers, specialist



Figura 5 - Il futuro della chirurgia oftalmica con l'utilizzo del caschetto

Live surgery outcomes in cataract surgery

Pasquale Puzo¹ , Francesco D'Oria¹ , Aurelio Imburgia²,
Cosimo Incandela¹, Alessandra Sborgia¹, Eleonora
B Marchegiani² , Laura Rania², Alessandro Mularoni²
and Giovanni Alessio¹

European Journal of Ophthalmology

1-7

© The Author(s) 2022

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/11206721221089172

journals.sagepub.com/home/ejo



Abstract

Purpose: To evaluate and compare the outcomes of live surgery (LS) and no-live surgery (NLS) on cataract surgery with implantation of different types of intraocular lenses (IOLs).

Methods: Retrospective, contralateral eye, case series of patients that underwent cataract surgery in live or non-live view during two consecutive editions of national meetings. Both eyes of the same patients were implanted with the same IOL, one in LS and the other in NLS.

Results: 108 eyes of 54 patients, aged between 50 and 82 (72 ± 8.2) and implanted with different types of IOLs, were reviewed. Both eyes in each patient were well matched at baseline in terms of intraocular biometric characteristics, corneal curvature and endothelial cell density (ECD) ($p > 0.05$). There are no statistically significant differences between the biometric and topographic parameters, aberrometric data and the loss of ECD in the post-operative outcomes ($p > 0.05$). However, comparing the different types of IOLs, there is a significant loss of ECD in eyes implanted with a toric IOL during LS ($p = 0.0014$ and $p = 0.04$, in 2017 and 2018 edition respectively).

Conclusions: In this series of live cataract surgery, eyes operated in LS or NLS have comparable outcomes, underlying the importance and the benefits of live view in terms of medical education and the low-risk of complications. Nevertheless, we have found a significant increase in ECD loss in patients implanted with toric IOLs during LS.

Keywords

live surgery, cataract surgery, endothelial cell density, toric IOL, femtosecond laser

Date received: 26 August 2021; accepted 28 February 2022

Figura 6 - Articolo sui risultati di confronto live-non live durante 2 recenti congressi AICCER

con cui si interagisce costantemente.

- capire se sei un chirurgo da live surgery: questo credo sia il punto cruciale e dopo un paio di esperienze è facile da capire.

Detto questo, riflettiamo sul ruolo educativo-formativo della LS per l'audience e di come questo si sia evoluto nel tempo.

La possibilità di eseguire interventi chirurgici con vario livello di complessità coinvolgendo un auditorio di professionisti, questi ultimi direttamente coinvolti attraverso la possibilità di porre domande ed osservazioni al chirurgo, rappresenta una grande risorsa per l'accrescimento di capacità e competenze professionali che, prima dell'avvento delle moderne tecnologie di comunicazione, era obiettivo di ardua se

non impossibile attuazione.

In 15-20' si crea un passaggio di informazioni fra chirurgo e audience che riguarda la preparazione del paziente (medicazione generale, profilassi preoperatoria, induzione della midriasi, tipologia di anestesia adottata), l'utilizzo del microscopio operatorio, la tecnica chirurgica in tutti i suoi step, la gestione del facoemulsificatore o del laser a femtosecondi o di entrambi, la tipologia-tecnologia della lente intraoculare, la medicazione postoperatoria e la gestione del paziente nel periodo postoperatorio.

Nella chirurgia oftalmica, la LS ha riscosso grande seguito grazie alla modalità di esecuzione, che si avvale dell'uso del microscopio operatorio o più recentemente di schermi in 3D: una telecamera collegata permette all'os-

servatore di avere la stessa visione del chirurgo e di fatto di seguire tutti i tempi chirurgici da coprotagonista. L'alta qualità delle immagini ha un valore altissimo nel favorire il coinvolgimento di chi osserva. I ridotti tempi chirurgici, che permettono di mostrare un elevato numero di tecniche e di strumenti utilizzati e a più operatori di "esibirsi", rappresenta un altro fattore che favorisce il successo.

La LS di interventi di cataratta e chirurgia refrattiva ha fatto da apripista e poi si sono allineate altre branche della oftalmologia, portando in diretta la chirurgia della cornea, del glaucoma e la chirurgia vitreo-retinica.

L'Italia ha avuto un ruolo da protagonista nella diffusione delle LS oftalmiche di tutte le tipologie di interventi, grazie ad una sinergia unica fra capacità organizzative, abilità chirurgica dei chirurghi italiani, alto livello tecnologico dei sistemi di trasmissione delle immagini, collaborazione delle aziende.

Infatti le case produttrici di strumentazione chirurgica hanno visto nella LS un valido veicolo per presentare i propri strumenti, analizzarne le caratteristiche direttamente in sala operatoria, potendo così esaltare con dimostrazioni pratiche e dal vivo le caratteristiche della strumentazione in esercizio, tastando con mano pregi e difetti, mettendosi in gioco senza filtri. In tempi più recenti, tutto il settore sta considerando con sempre maggior interesse altre forme di live surgery: accanto a quella che possiamo definire "classica", si sono affermate altre 2 tipologie e cioè la home-live e la re-live. La home-live è identica alla classica a livello organizzativo e di tempistica: si differenzia perché chirurgo, equipe e paziente sono "a casa loro" con le facilitazioni che questo comporta. Inoltre con-sente collegamenti e chirurgie dagli ospedali e strutture sanitarie da tutto il mondo: recentemente il congresso SICSSO ha propo-

sto LS dall'India, dal Brasile, da Bari, da Milano con immagini di ottima qualità e soddisfacente interazione verbale fra chirurgo e moderatori.

Nella re-live gli interventi chirurgici che vengono eseguiti da ciascun chirurgo a "casa propria", registrati, visionati, montati e preparati per essere mostrati ai vari congressi.

Un caso complesso, difficile da pianificare in termini di tempistica, materiali e strumenti necessari, è materia adatta alla Re-live.

Vengono soddisfatte una serie di esigenze:

- il paziente, in primis, non ha stress aggiuntivo legato al "traffico" creato dagli eventi in diretta;
- il chirurgo opera nell'ambiente confortevole della sua sala operatoria, senza limiti di tempo e con le sue strumentazioni;
- si possono pianificare infinite tipologie di casi, con diverse anestesi.

In fase di preparazione del video tutti i tempi meno significativi vengono tagliati, lasciando le fasi più interessanti o gli step più controversi.

In fase di esposizione, questi video possono essere resi estremamente didattici ed interattivi: lo speaker blocca il video e chiede quali decisioni avrebbero preso i panelisti o l'audience, pone alcune domande, crea un ventaglio di possibili soluzioni; poi alla fine mostra il seguito del video con la soluzione che ha adottato.

Anche le aziende hanno visto vantaggi in questo tipo di esposizione: alcune caratteristiche tecniche degli strumenti possono essere mostrate con maggior dettaglio, la loro efficacia enfatizzata da step chirurgici gestiti in slow-motion o con l'aggiunta di immagini/schemi aggiuntivi. I costi sono estremamente contenuti.

In tempi recenti AICCER, una società avanguardista e attenta a queste dinamiche, ha lanciato una survey fra i suoi soci per verificare quale

fosse il gradimento della live surgery: le risposte hanno confermato il gradimento di questa pratica.

Al momento ritengo che le due realtà di live surgery e re-live possano viaggiare parallele, una completando l'altra, tuttavia mi piacerebbe incoraggiare una Survey fra gli specializzandi

ed i giovani chirurghi per verificare se la live surgery riveste ancora un ruolo centrale nella loro attività formativa e nella loro learning curve chirurgica, oppure se la disponibilità di materiale video e altro materiale presente in quantità in rete abbia relegato e ridimensionato il suo ruolo, fino a poco tempo fa indiscusso.

REFERENCES

1. Roser F, Pfister G, Tatagiba M, et al. Live surgery in neurosurgical training courses: essential infrastructure and technical set-up. *Acta Neurochir* 2013; 155: 541 –545.
2. Duty B, Okhunov Z, Friedlander J, et al. Live surgical demonstrations: an old, but increasingly controversial practice. *Urology* 2012; 79: 1185 e7 –11
3. Ogaya-Pinies G, Abdul-Muhsin H, Palayapalayam-Ganapathi H, et al. Safety of live robotic surgery: results from a single institution. *Eur Urol Focus* 2019; 5: 693 –697.
4. Misrai V, Tantay CG, Pasquié M, et al. Comparison of outcomes obtained after regular surgery versus live operative surgical cases: single-centre experience with green Laser enucleation of the prostate. *Eur Urol Focus* 2019; 5: 518 –524.
5. Ramírez-Backhaus M, Bertolo R, Mamber A, et al. Live surgery for laparoscopic radical prostatectomy-does it worsen the outcomes? A single-center experience. *Urology* 2019; 123: 133 –139.
6. Park A, Schwartz RW, Witzke DB, et al. A pilot study of new approaches to teaching anatomy and pathology. *Surg Endosc* 2001; 15: 245 –250.
7. Pasquale Puzo, Francesco D'Oria, Aurelio Imburgia, Cosimo Incandela, Alessandra Sborgia, Eleonora Benedetta Marchegiani, Laura Rania, Alessandro Mularoni and Giovanni Alessio. Live surgery outcomes in cataract surgery. *EJO*. 2022.



Dario Romano, Luca Mario Rossetti

*Clinica Oculistica, ASST Santi Paolo e Carlo
Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano*



La trabeculoplastica laser

Abstract: Sin dalla sua introduzione nel 1979, la trabeculoplastica è diventata un'arma sempre più consolidata ed utilizzata per controllare la pressione intraoculare nei pazienti con glaucoma ad angolo aperto e ipertono oculare. Questo trattamento consente di ridurre la pressione intraoculare in pazienti con nuova diagnosi e di eliminare o ridurre il numero di farmaci utilizzati da pazienti già in terapia. Rispetto alla tecnica inizialmente proposta con Argon laser, la trabeculoplastica laser selettiva garantisce una non inferiorità di efficacia, associata ad una ridotta frequenza ed entità di effetti avversi. Queste caratteristiche, unitamente alla facile ripetibilità del trattamento ne hanno fatto negli ultimi anni la tecnica più utilizzata, con un effetto benefico anche sulla qualità della vita dei pazienti trattati.

Keywords: Glaucoma; trabeculoplastica argon laser; trabeculoplastica laser selettiva; trabeculoplastica con laser a diodi micropulsato.

Introduzione

Il glaucoma rappresenta la prima causa irreversibile di cecità al mondo e la sua prevalenza continua ad aumentare, essendo strettamente correlata con l'invecchiamento. Della sua forma più comune, il glaucoma primario ad angolo aperto, erano affette 52.7 milioni di persone al mondo nel 2020, con un aumento previsto di quasi il 50% nel 2040, quando i pazienti affetti potrebbero arrivare ad 80 milioni [1], [2].

Nonostante sia universalmente riconosciuta l'eziologia multifattoriale della neuropatia ottica glaucomatosa, ad oggi l'unico approccio che si sia dimostrato efficace nel bloccare o rallentare la progressione del danno è basato sull'abbassamento della pressione intraoculare (IOP). Dal Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS) è emerso come la

tecnica scelta per il raggiungimento del target IOP (terapia medica vs trabeculectomia), non determini significative differenze sulla progressione del danno al campo visivo, se non per i pazienti con danno molto avanzato alla diagnosi, per i quali l'abbassamento maggiore ottenuto con l'intervento chirurgico si è dimostrato protettivo a lungo termine [3]. Sebbene la scelta del trattamento non abbia grosso impatto sulla progressione della malattia, a parità di efficacia, questa può influire in diverso modo sulla qualità della vita (Quality of Life - QoL) dei pazienti [4]. Appare facilmente intuibile come, almeno nel primo periodo, un intervento chirurgico possa avere un impatto negativo sulla QoL rispetto ad una terapia basata sull'utilizzo di colliri ipotonizzanti, e come la stessa possa essere negativamente influenzata all'aumenta-

re del numero dei farmaci somministrati, con i relativi effetti indesiderati. Le più recenti linee guida internazionali sono concordi nel definire quale obiettivo del trattamento del glaucoma quello di arrestare o rallentare la progressione della malattia al fine di conservare la QoL del paziente utilizzando, quando possibile, il minor numero possibile di farmaci [5]. Per raggiungere tale scopo, attualmente sono disponibili due nuove opzioni per ridurre o evitare l'utilizzo di colliri ipotonizzanti, in particolar modo per pazienti con nuova diagnosi di ipertono oculare o glaucoma di stadio lieve: la minimally invasive glaucoma surgery (MIGS) e la trabeculoplastica laser (LT).

Esistono ormai in commercio decine di dispositivi che rientrano nella classificazione di MIGS, utilizzabili sia con interventi dedicati che in combinazione alla chirurgia della cataratta. La loro efficacia è molto variabile e molto influenzata dal tipo di intervento scelto (combinato o meno), con una riduzione della pressione intraoculare rispetto al baseline variabile dal 20 al 40%. La ridotta invasività di questo tipo di procedure, insieme alla possibilità di ridurre o eliminare il bisogno di una terapia farmacologica cronica, rendono i MIGS un ottimo ausilio per controllare la malattia glaucomatosa nei suoi stadi iniziali, con un minimo impatto sulla QoL. Tuttavia, la mancanza di rigidi clinical trial randomizzati e l'origine dei dati provenienti prevalentemente da studi non comparativi, direttamente o indirettamente sponsorizzati, rappresentano ad oggi due grandi limiti [6], [7]. Differentemente dai MIGS, la trabeculoplastica laser è stata ampiamente e dettagliatamente studiata in rigorosi clinical trial, sin dalla sua introduzione. Vi sono diverse teorie che tentano di spiegare il meccanismo attraverso il quale la trabeculoplastica laser induce un aumento del deflusso di umore ac-

queo e probabilmente i diversi meccanismi agiscono parallelamente. Potrebbe esserci un effetto meccanico, in quanto l'energia assorbita dal trabecolato determina una contrazione del tessuto trattato, con conseguente dilatazione degli spazi adiacenti; un effetto biologico, in quanto il trattamento stimola la proliferazione e la rigenerazione delle cellule del trabecolato; un effetto biochimico, correlato alla produzione di citochine e altri mediatori dell'infiammazione con conseguente rimodellamento di parti di tessuto danneggiate ed ipofunzionanti [8], [9]. In tutte le sue varianti, la tecnica prevede sempre l'applicazione di spot laser sul trabecolato che, con effetti diversi, inducono alterazioni del trabecolato tali da indurre una riduzione della resistenza al deflusso di umore acqueo.

ARGON LASER TRABECULOPLASTY (ALT)

Introdotta nel 1979, la trabeculoplastica ad argon laser (ALT), è diventata sempre più utilizzata come alternativa o come potenziamento della terapia topica ipotonizzante.

Nel 1990 la tecnica è stata consacrata grazie alla pubblicazione dei dati del Glaucoma Laser Trial (GLT), studio in cui venivano randomizzati 542 occhi di 271 pazienti e trattati con timololo o ALT: nei 5 anni successivi al reclutamento, i pazienti sottoposti a trabeculoplastica avevano mantenuto mediamente un miglior controllo della pressione intraoculare, senza differenze significative su acuità visiva e progressione del campo visivo [10].

Tecnica

La tecnica prevede l'utilizzo di un classico Argon laser, con una lunghezza d'onda di 514 nm e di una lente da gonioscopia, preferibilmente con ampia base di contatto per avere maggiore stabilità (3 specchi di Goldmann o lente di Latina). Lo spot di 50 micron di diametro va direzionato

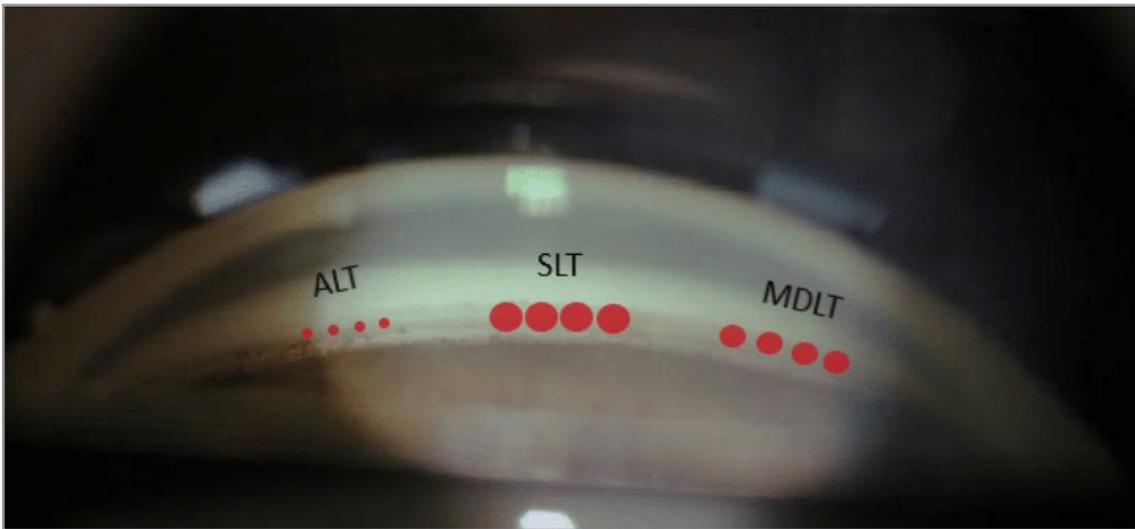


Figura 1 - Dimensione e localizzazione degli spot laser di ALT, SLT e MDLT.

alla giunzione tra trabecolato pigmentato e trabecolato non pigmentato (Figura 1). Nel caso in cui le strutture angolari non siano ben esposte, è possibile premedicare il paziente con un collirio miotico, quale la pilocarpina. La durata dell'impulso è comunemente impostata a 100 ms e la potenza va titolata in base alla risposta del tessuto trattato. Normalmente si inizia con potenze di 300 mW per angoli molto pigmentati o maggiore per angoli meno pigmentati e si incrementa di 50/100 mW finché non si osserva la comparsa di piccole bolle d'aria o di un lieve sbiancamento dei punti trattati, riducendo invece la potenza se questi fenomeni appaiono troppo marcati (Tabella 1). Si sconsiglia di solito di direzionare lo spot molto posteriormente o di utilizzare potenze superiori a 1000 mW per l'aumentato rischio di sviluppare goniosinechie. Poiché a causa dell'infiammazione indotta dal calore il trabecolato trattato potrebbe essere ipofunzionante nelle fasi successive alla procedura, si consiglia una profilassi con farmaci ipotonizzanti (topici o sistemici) ed il trattamento è normalmente limitato a 50 spot non confluenti su 180° a seduta. Anche se non è indicato il trattamento su 360°, la porzione di angolo tralasciata inizialmente, può essere

trattata già dopo un mese, nel caso in cui non si ottenga un risultato soddisfacente [11]. Nel trattamento con Argon laser, la riduzione della resistenza al deflusso di umore acqueo sembra dovuta prevalentemente ad un effetto meccanico. Il target del laser è la melanina contenuta nelle cellule del trabecolato pigmentato: il calore generato provoca contrazione delle fibre di collagene circostanti, con conseguente allargamento degli spazi adiacenti [12].

Efficacia

L'ALT si è dimostrata in grado di ridurre la IOP del 30% in pazienti naïve con una pressione al baseline maggiore di 25 mmHg. Buona efficacia è stata dimostrata anche nei pazienti già in trattamento con farmaci ipotonizzanti topici (riduzione compresa tra 25 e 30%), mentre l'efficacia è risultata inferiore nei casi con una pressione di partenza più bassa (normal tension glaucoma) [13]. Rispetto alle altre tecniche di trabeculoplastica laser, l'effetto dell'ALT ha una durata minore: a 2 anni dal trattamento il tasso di successo è mediamente compreso tra il 70 e 80%, mentre a 5 anni la percentuale è inferiore al 50% [14]. In caso di fallimento del trattamento primario, la procedura può essere

ripetuta, con un beneficio decisamente minore, soprattutto se il primo trattamento era stato effettuato su 360° [15].

I principali effetti avversi correlati alla trabeculoplastica Argon laser sono: aumento transitorio della pressione intraoculare (>5 mmHg), formazione di sinechie periferiche anteriori (PAS), perdita di cellule endoteliali corneali ed uveite anteriore acuta. La frequenza e la gravità di questi effetti, in particolar modo per quanto riguarda gli spike pressori e la formazione di goniosinechie, sembra essere fortemente correlato con la potenza utilizzata durante il trattamento e il numero di spot applicati [16], [17]. Nella maggior parte dei casi, comunque, si tratta di fenomeni transitori che non lasciano esiti.

SELECTIVE LASER TRABECULOPLASTY (SLT)

Circa 15 anni dopo l'introduzione dell'ALT, nel 1995, è stata proposta per la prima volta la trabeculoplastica laser selettiva (SLT), sviluppata con l'intento di avere efficacia paragonabile, se non superiore, alla tecnica con Argon laser, riducendone gli effetti collaterali. Questa procedura sfrutta uno Q-switched Nd:YAG laser a frequenza raddoppiata, con una lunghezza d'onda di 532 micron, che genera impulsi di soli 3 nanosecondi di durata, prevenendo quindi la dissipazione di calore adiacente al trabecolato, riducendo quindi i danni collaterali [18]. La tecnica è diventata subito molto diffusa in quanto rapida e di facile esecuzione e si è rapidamente dimostrata efficace e sicura.

Studi istopatologici hanno mostrato come ci siano meno cambiamenti strutturali a carico del trabecolato di occhi sottoposti a SLT rispetto a quelli sottoposti a ALT, facendo ipotizzare come per questa tecnica gli effetti biochimici e biologici abbiano un ruolo predominante rispetto a quello meccanico nell'aumentare l'outflow di umore acqueo [19]–[21].

Tecnica

La procedura è simile a quella dell'ALT. È consigliata una premedicazione con ipotonizzanti topici (generalmente α 2-agonisti) o sistemici (acetazolamide), anche se il rischio di spike pressori è decisamente ridotto rispetto alla tecnica con Argon laser [22]. Possono essere utilizzati colliri miotici 15-20 minuti prima del trattamento per avere una migliore esposizione delle strutture angolari. Dimensione dello spot e durata dell'impulso sono preimpostati a 400 micron e 3 nanosecondi rispettivamente e non modificabili. Le uniche variabili definibili dall'operatore sono quindi la potenza, numero di spot ed estensione dell'area trattata (Tabella 1). Avendo lo spot una dimensione 8 volte superiore a quello dell'ALT, è sufficiente centrare la mira tra la linea di Schwalbe e lo sperone sclerale per far sì che l'impulso raggiunga la zona target, che restano le cellule contenenti melanina della porzione pigmentata del trabecolato (Figura 1). Anche in questa tecnica la potenza va titolata in base alle caratteristiche dell'angolo irido-corneale e alla risposta del tessuto trattato: si parte normalmente da potenze di 0.6 mJ e si incrementa di 0.1 mJ fino alla comparsa di microbolle sulla zona trattata (Figura 2). Allo stesso modo la potenza va ridotta se si nota una contrazione del tessuto o una eccessiva formazione di bolle di grandi dimensioni. In caso di angoli con una marcata pigmentazione, potenze più basse possono essere sufficienti.

Sebbene nello studio pilota di Latina e colleghi il trattamento veniva effettuato su 180° con 50 spot non sovrapposti, è stato poi dimostrato che anche il trattamento in un'unica seduta su 360° con 100 spot non confluenti può garantire una superiore efficacia senza esporre il paziente ad un aumentato rischio di effetti collaterali [23].

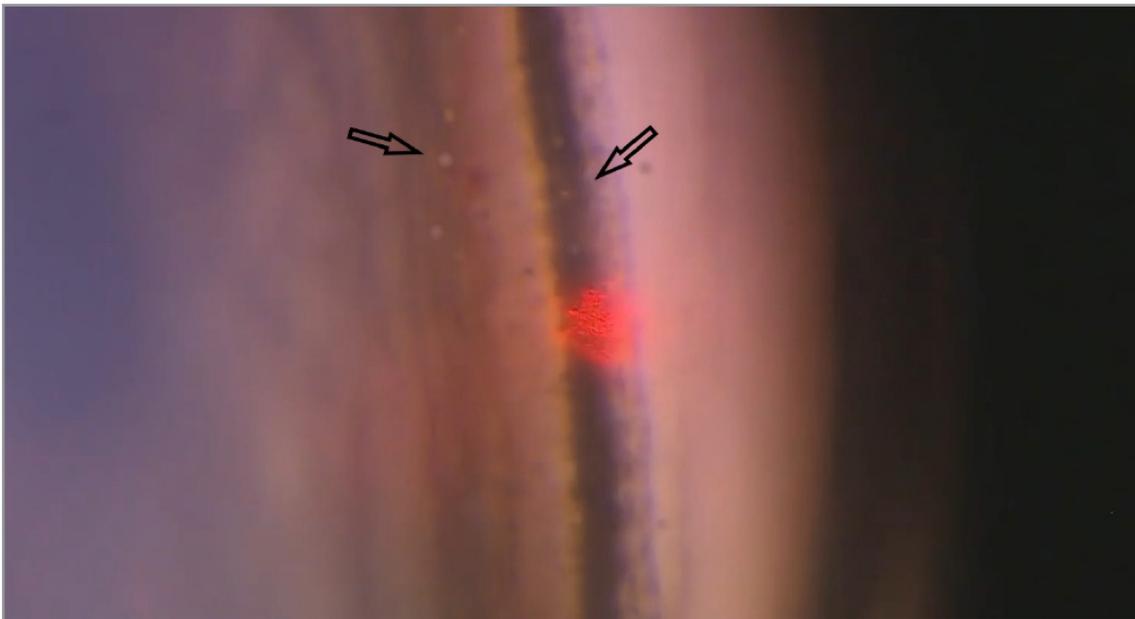


Figura 2 - Microbolle visibili superiormente allo spot laser in corso di trattamento di SLT

Terminato il trattamento il paziente va sottoposto ad una misurazione della pressione intraoculare normalmente 30 minuti dopo la procedura e può poi essere dimesso con una terapia antinfiammatoria topica per un periodo di 5-7 giorni. Non è stata dimostrata superiorità significativa degli antinfiammatori non steroidei rispetto a quelli steroidei, ma questi ultimi potrebbero essere associati a maggiori effetti collaterali in pazienti glaucomatosi [24].

Risultati

La trabeculoplastica laser selettiva ha mostrato un'efficacia paragonabile a quella dell'ALT ma più duratura. La riduzione media della pressione intraoculare in pazienti naïve è stata dimostrata essere compresa tra il 22 e il 30% a 6 mesi dal trattamento, per ridursi a circa il 25% a 3 anni e al 22% a 6 anni [25]. Quando utilizzato nei pazienti già in terapia con colliri ipotonizzanti, con scompenso tonometrico, l'effetto del trattamento laser è chiaramente inferiore e simile a quanto riscontrato con ALT, con una riduzione massima della pressione intraoculare di circa il 25% [26]. D'altra parte,

l'SLT può essere proposta in pazienti con pressione intraoculare ben controllata con terapia topica ma scarsamente complianti: è stato dimostrato che il 74% dei pazienti può ottenere una completa sospensione dei colliri, mentre il restante 26% una riduzione del numero di molecole utilizzate per almeno 18 mesi [26].

L'efficacia della trabeculoplastica laser selettiva è stata consacrata da un grosso studio multicentrico i cui risultati sono stati pubblicati nel 2019, il LiGHT trial: 718 partecipanti con ipertono oculare o glaucoma sono stati randomizzati e sottoposti a trattamento laser o a terapia topica con latanoprost. A distanza di 3 anni, Gazzard e colleghi hanno dimostrato che il 93% dei pazienti in terapia topica ed il 95% di quelli sottoposti a SLT erano nella target IOP e di questi ultimi il 74% non avevano bisogno di supplemento con colliri ipotonizzanti per mantenere la pressione sotto controllo [27]. Inoltre, analizzando i campi visivi computerizzati ai quali gli stessi pazienti erano sottoposti durante ogni visita dello studio, è stato dimostrato che coloro i quali erano stati trattati con trabeculoplastica avevano una minore progressione

TABELLA 1 - DIFFERENZE PRINCIPALI TRA ALT, SLT E MDLT			
	ALT	SLT	MDLT
Lunghezza d'onda	514 nm	532 nm	532/810 nm
Dimensione spot	50 micron	400 micron	300 micron
Durata impulso	100 msec	3 nsec	200 msec (15% duty cycle)
Potenza	300-1000 mW	0.4-1.2 mJ	2000 mW (15% duty cycle)
Numero di spot	50-100 su 180°-360°	50-100 su 180°-360°	50-100 su 180°-360°
Sito di applicazione	Giunzione tra TM pigmentato e non pigmentato	Intero TM	Trabecolato anteriore
Effetto visibile	Sbiancamento TM e formazione di piccole bolle	Formazione piccole bolle d'aria	Nessuno
Ripetibile	Si (se trattamento primario su 180°)	Si	Si

del campo visivo rispetto a quelli in terapia topica, nonostante il buon controllo pressorio di entrambi i gruppi [28].

Rispetto alla procedura con Argon laser, la ripetibilità dell'SLT da risultati nettamente migliori. Poiché il trattamento non provoca danni al trabecolato, quest'ultimo può essere ripetuto anche su aree già trattate. Diversi studi hanno dimostrato come ripetendo la procedura si possa ottenere una riduzione della pressione intraoculare solo lievemente inferiore a quella ottenuta con il primo trattamento, con una minore durata dell'effetto [29], [30].

Gli effetti avversi riscontrabili in seguito a trabeculoplastica laser selettiva sono simili sia per tipologia che per entità a quelli conseguenti al trattamento con Argon laser, ad eccezione della formazione di sinechie periferiche anteriori, che sono molto più rare con SLT. Un transitorio aumento della pressione intraoculare (>5 mmHg) e una reazione infiammatoria in camera anteriore sono gli effetti avversi più co-

muni, con una frequenza del 28% e 83% rispettivamente, ma sono di solito lievi e di rapida risoluzione [22].

MICROPULSE DIODE LASER

TRABECULOPLASTY (MDLT)

Nel 2005 è stata descritta per la prima volta da Ingvaldstad e Willoughby una tecnica di trabeculoplastica che, sfruttando un laser a diodi micropulsato, sarebbe in grado di apportare gli stessi benefici della procedura con Argon laser, senza produrre effetto termico (come ALT) o alterazioni cellulari (come SLT) [31]. Con questa tecnica gli impulsi del laser sono separati da intervalli temporali che permettono alle cellule pigmentate di tornare alla loro temperatura basale prima di ricevere un nuovo stimolo, in modo tale da minimizzare i danni collaterali. Come risultato di ciò, la MDLT non induce sbiancamento del tessuto, formazione di microbolle, contrazione delle strutture trattate o altri cambiamenti evidenti e anche l'infiam-

mazione post-operatoria risulta ridotta. La tecnica è analoga a quanto riportato per SLT: la dimensione degli spot è leggermente inferiore, 300 micron rispetto ai 400 micron di SLT (Figura 1), ed il trattamento è in genere focalizzato su 180° o 360° di trabecolato, con l'applicazione di 50 o 100 impulsi rispettivamente, a seconda dei protocolli utilizzati (Tabella 1). Durata e potenza assolute degli impulsi è decisamente maggiore se confrontata con ALT e SLT, ma le caratteristiche del laser micropulsato consentono di massimizzare l'effetto riducendo al minimo i danni collaterali. Dai vari studi condotti su MDLT, risulta una riduzione media della pressione intraoculare in pazienti naïve compresa tra il 18 e il 22% [32], [33]. Fino ad oggi solo pochi studi hanno confrontato efficacia e sicurezza di questa tecnica con ALT ed SLT e, sebbene il profilo di sicurezza della procedura con laser micropulsato sembra essere il migliore, l'efficacia è apparsa leggermente inferiore [34], [35].

Conclusioni

La grande quantità di dati attualmente disponibili su ALT e SLT ci consente di utilizzare con fi-

ducia queste tecniche in pazienti con ipertono oculare o glaucoma primario ad angolo aperto come terapia di prima linea o in associazione/sostituzione di terapia topica. SLT è inoltre ripetibile con buoni risultati ed ha dimostrato di ridurre le fluttuazioni diurne della pressione intraoculare, anche se l'effetto su quelle notturne non è ancora chiaro [36].

L'utilizzo di queste tecniche si è dimostrato vantaggioso anche da un punto di vista socio-economico: il costo medio per il sistema sanitario di un paziente sottoposto a SLT o ALT è inferiore a quello di un paziente in monoterapia con farmaco brandizzato già dopo un anno dal trattamento e dopo 18-24 mesi in caso di farmaco generico [37], [38].

La possibilità di eliminare o limitare l'utilizzo di farmaci topici ipotonizzanti con i loro effetti avversi sulla superficie oculare, nonché la possibilità di garantire un buon controllo della malattia bypassando problemi correlati alla compliance, sembra infine condurre ad un significativo miglioramento della qualità della vita dei pazienti sottoposti a trabeculoplastica laser [39].

REFERENCES

1. H. A. Quigley and A. T. Broman, "Number of people with glaucoma worldwide.," *British Journal of Ophthalmology*, vol. 80, no. 5, May 1996, doi: 10.1136/bjo.80.5.389.
2. Y. C. Tham, X. Li, T. Y. Wong, H. A. Quigley, T. Aung, and C. Y. Cheng, "Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: A systematic review and meta-analysis," *Ophthalmology*, vol. 121, no. 11, pp. 2081–2090, Nov. 2014, doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
3. D. C. Musch, B. W. Gillespie, P. R. Lichter, L. M. Niziol, and N. K. Janz, "Visual Field Progression in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. The Impact of Treatment and Other Baseline Factors," *Ophthalmology*, vol. 116, no. 2, 2009, doi: 10.1016/j.ophtha.2008.08.051.
4. N. K. Janz et al., "The collaborative initial glaucoma treatment study: Interim quality of life findings after initial medical or surgical treatment of glaucoma," *Ophthalmology*, vol. 108, no. 11, pp. 1954–1965, 2001, doi: 10.1016/S0161-6420(01)00874-0.
5. G. L. Spaeth, "European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition," *British Journal of Ophthalmology*, vol. 105, no. Suppl 1. BMJ Publishing Group, pp. 1–169, Jun. 01, 2021. doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-egsguidelines.

6. C. Lavia, L. Dallorto, M. Maule, M. Ceccarelli, and A. M. Fea, "Minimally-invasive glaucoma surgeries (MIGS) for open angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis," *PLoS ONE*, vol. 12, no. 8, Aug. 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0183142.
7. A. K. Bicket et al., "Minimally Invasive Glaucoma Surgical Techniques for Open-Angle Glaucoma: An Overview of Cochrane Systematic Reviews and Network Meta-analysis," *JAMA Ophthalmology*, vol. 139, no. 9. American Medical Association, pp. 983–989, Sep. 01, 2021. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2021.2351.
8. A. Amelinckx et al., "Laser trabeculoplasty induces changes in the trabecular meshwork glycoproteome: A pilot study," *Journal of Proteome Research*, vol. 8, no. 7, pp. 3727–3736, Jul. 2009, doi: 10.1021/pr900294g.
9. D. Lee, K. Rahmatnejad, M. Waisbourd, and L. J. Katz, "Laser Trabeculoplasty and Aqueous Dynamics," in *Glaucoma - Intraocular Pressure and Aqueous Dynamics*, InTech, 2016. doi: 10.5772/65440.
10. E. M. van Buskirk, "Glaucoma Laser Trial," *Ophthalmology*, vol. 98, no. 6. p. 841, 1991. doi: 10.1016/S0161-6420(13)31978-2.
11. R. M. Feldman, L. J. Katz, G. L. Spaeth, J. A. Crapotta, I. A. Fahmy, and M. A. Ali, "Long-term Efficacy of Repeat Argon Laser Trabeculoplasty," *Ophthalmology*, vol. 98, no. 7, pp. 1061–1065, 1991, doi: 10.1016/S0161-6420(91)32176-6.
12. J. B. Wise and S. L. Witter, "Argon Laser Therapy for Open-Angle Glaucoma: A Pilot Study," *Archives of Ophthalmology*, vol. 97, no. 2, pp. 319–322, 1979, doi: 10.1001/archophth.1979.01020010165017.
13. "The Glaucoma Laser Trial (GLT): 2. Results of Argon Laser Trabeculoplasty versus Topical Medicines," *Ophthalmology*, vol. 97, no. 11, pp. 1403–1413, Nov. 1990, doi: 10.1016/S0161-6420(90)32394-1.
14. A. L. Schwartz, D. C. Love, and M. A. Schwartz, "Long-term Follow-up Of Argon Laser Trabeculoplasty For Uncontrolled Open-angle Glaucoma," *Archives of Ophthalmology*, vol. 103, no. 10, pp. 1482–1484, 1985, doi: 10.1001/archophth.1985.01050100058018.
15. C. U. Richter, B. J. Shingleton, A. R. Bellows, B. T. Hutchinson, and L. P. Jacobson, "Retreatment with Argon Laser Trabeculoplasty," *Ophthalmology*, vol. 94, no. 9, pp. 1085–1089, 1987, doi: 10.1016/S0161-6420(87)33319-6.
16. S. J. Keightley, P. T. Khaw, and A. R. Elkington, "The prediction of intraocular pressure rise following argon laser trabeculoplasty," *Eye (Basingstoke)*, vol. 1, no. 5, pp. 577–580, 1987, doi: 10.1038/eye.1987.88.
17. H. J. Rouhiainen, M. E. Teräsvirta, and E. J. Tuovinen, "Peripheral Anterior Synechiae Formation After Trabeculoplasty," *Archives of Ophthalmology*, vol. 106, no. 2, pp. 189–191, 1988, doi: 10.1001/archophth.1988.01060130199025.
18. M. A. Latina and C. Park, "Selective targeting of trabecular meshwork cells: In vitro studies of pulsed and CW laser interactions," *Experimental Eye Research*, vol. 60, no. 4, pp. 359–371, 1995, doi: 10.1016/S0014-4835(05)80093-4.
19. D. B. Kagan, N. S. Gorfinkel, and C. M. Hutnik, "Mechanisms of selective laser trabeculoplasty: A review," *Clinical and Experimental Ophthalmology*, vol. 42, no. 7. *Clin Exp Ophthalmol*, pp. 675–681, Sep. 01, 2014. doi: 10.1111/ceo.12281.
20. T. R. Kramer and R. J. Noecker, "Comparison of the morphologic changes after selective laser trabeculoplasty and argon laser trabeculoplasty in human eye bank eyes," *Ophthalmology*, vol. 108, no. 4, pp. 773–779, 2001, doi: 10.1016/S0161-6420(00)00660-6.
21. J. A. Alvarado, L. J. Katz, S. Trivedi, and A. S. Shifera, "Monocyte modulation of aqueous outflow and recruitment to the trabecular meshwork following selective laser trabeculoplasty," *Archives of Ophthalmology*, vol. 128, no. 6, pp. 731–737, Jun. 2010, doi: 10.1001/archophth.2010.85.
22. J. Song, "Complications of selective laser trabeculoplasty: A review," *Clinical Ophthalmology*, vol. 10. Dove Medical Press Ltd, pp. 137–143, Jan. 14, 2016. doi: 10.2147/OPHT.S84996.
23. S. Goyal et al., "Effect of primary selective laser trabeculoplasty on tonographic outflow facility: A randomised clinical trial," *British Journal of Ophthalmology*, vol. 94, no. 11, pp. 1443–1447, Nov. 2010, doi: 10.1136/bjo.2009.176024.
24. S. L. Groth et al., "SALT Trial: Steroids after Laser Trabeculoplasty: Impact of Short-Term Anti-inflammatory Treatment on Selective Laser Trabeculoplasty Efficacy," in *Ophthalmology*, Nov. 2019, vol. 126, no. 11, pp. 1511–1516. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.05.032.
25. K. E. Leahy and A. J. White, "Selective laser trabeculoplasty: Current perspectives," *Clinical Ophthalmology*, vol. 9. Dove Medical Press Ltd, pp. 833–841, May 11, 2015. doi: 10.2147/OPHT.S53490.
26. M. O. M. Wong, J. W. Y. Lee, B. N. K. Choy, J. C. H. Chan, and J. S. M. Lai, "Systematic review and meta-analysis on the efficacy of selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma," *Survey of Ophthalmology*, vol. 60, no. 1, pp. 36–50, Jan. 2015, doi: 10.1016/j.survophthal.2014.06.006.
27. G. Gazzard et al., "Selective laser trabeculoplasty versus eye drops for first-line treatment of ocular hypertension and glaucoma (LiGHT): a multicentre randomised controlled trial," *The Lancet*, vol. 393, no. 10180, pp. 1505–1516, Apr. 2019, doi: 10.1016/S0140-6736(18)32213-X.
28. D. M. Wright et al., "Visual Field Outcomes from the Multicenter, Randomized Controlled Laser in Glaucoma and Ocular Hypertension Trial (LiGHT)," *Ophthalmology*, vol. 127, no. 10, pp. 1313–1321, Oct. 2020, doi: 10.1016/j.ophtha.2020.03.029.

29. M. Ayala, "Intraocular pressure reduction after initial failure of selective laser trabeculoplasty (SLT)," *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, vol. 252, no. 2, pp. 315–320, Feb. 2014, doi: 10.1007/s00417-013-2522-1.
30. B. A. Francis et al., "Repeatability of selective laser trabeculoplasty for open-angle glaucoma," *BMC Ophthalmology*, vol. 16, no. 1, Jul. 2016, doi: 10.1186/s12886-016-0299-9.
31. "MicroPulse Diode Laser Trabeculoplasty versus Argon Laser Trabeculoplasty in the Treatment of Open Angle Glaucoma | IOVS | ARVO Journals." <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2399559> (accessed Jul. 04, 2022).
32. J. W. Y. Lee, G. S. K. Yau, D. W. F. Yick, and C. Y. F. Yuen, "Micro pulse laser trabeculoplasty for the treatment of open-angle glaucoma," *Medicine (United States)*, vol. 94, no. 49, 2015, doi: 10.1097/MD.0000000000002075.
33. A. Fea, "Micropulse diode laser trabeculoplasty (MDLT): A phase II clinical study with 12 months follow-up," *Clinical Ophthalmology*, vol. 2, no. 2, p. 247, Jun. 2008, doi: 10.2147/oph.s2303.
34. M. * Detry-Morel, "MICROPULSE TM DIODE LASER (810NM) VERSUS ARGON LASER TRABECULOPLASTY IN THE TREATMENT OF OPEN-ANGLE GLAUCOMA: COMPARATIVE SHORT-TERM SAFETY AND EFFICACY PROFILE," 2008.
35. B. Abramowitz, N. Chadha, A. Kouchouk, R. Alhabshan, D. A. Belyea, and T. Lamba, "Selective laser trabeculoplasty vs micropulse laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma," *Clinical Ophthalmology*, vol. Volume 12, pp. 1599–1604, Aug. 2018, doi: 10.2147/OPHTH.S167102.
36. F. Aptel, C. Musson, T. Zhou, A. Lesoin, and C. Chiquet, "24-hour intraocular pressure rhythm in patients with untreated primary open angle glaucoma and effects of selective laser trabeculoplasty," *Journal of Glaucoma*, vol. 26, no. 3, pp. 272–277, 2017, doi: 10.1097/JG.0000000000000604.
37. R. Lee and C. M. L. Hutnik, "Projected cost comparison of selective laser trabeculoplasty versus glaucoma medication in the Ontario Health Insurance Plan," *Canadian Journal of Ophthalmology*, vol. 41, no. 4, pp. 449–456, 2006, doi: 10.1016/S0008-4182(06)80006-2.
38. R. A. P. Guedes, V. M. P. Guedes, C. E. de Mello Gomes, and A. Chaoubah, "Maximizing cost-effectiveness by adjusting treatment strategy according to glaucoma severity," *Medicine (United States)*, vol. 95, no. 52, 2016, doi: 10.1097/MD.0000000000005745.
39. M. de Keyser, M. de Belder, and V. de Groot, "Quality of life in glaucoma patients after selective laser trabeculoplasty," *International Journal of Ophthalmology*, vol. 10, no. 5, pp. 742–748, May 2017, doi: 10.18240/ijo.2017.05.14.



Giuseppe Scarpa, Andrea Beccastrini

UOC di Oculistica Ospedale di Treviso, AULSS 2 della Regione Veneto



Iniezioni intravitreali: nuovi scenari organizzativi

Abstract: Le IV sono la procedura chirurgica più eseguita in oftalmologia e si prevede nei prossimi anni un ulteriore aumento del loro numero a causa del crescente invecchiamento della popolazione e del dilagare di patologie come il diabete. Attualmente il setting di esecuzione delle IV differisce tra i vari stati e in Italia, in particolare, è consigliata la loro esecuzione in S.O. o in location assimilabili, principalmente per rischi infettivi. Durante la pandemia da COVID-19 a causa della riduzione delle S.O. a nostra disposizione abbiamo deciso di eseguire le IV al di fuori della sala operatoria e di allestire una "clean room" nei locali del Day-Hospital sfruttando un generatore di flusso laminare, Operio mobile (Toul Meditech, Operio®), ricevendo ottimi feedback da parte dei pazienti, ma soprattutto ottenendo una riduzione dei costi e dei tempi di attesa, il tutto senza registrare un aumento dei tassi di complicanze infettive. Dal punto di vista dei farmaci a nostra disposizione, invece, si stanno studiando farmaci sempre più efficaci nella risoluzione dei fenomeni essudativi retinici e con una durata di azione più lunga (Brolucizumab già in commercio, Faricimab, che sta completando l'iter registrativo) al fine di ridurre l'onere del trattamento sia per gli Ospedali che per i pazienti e soprattutto garantire una migliore stabilità di malattia con conseguenti migliori risultati visivi.

Keywords: iniezione intravitreale, maculopatia, sala operatoria, COVID-19, clean room, flusso laminare, anti-VEGF.

Le iniezioni intravitreali costituiscono la più comune procedura chirurgica in ambito oculistico e, anche a causa del crescente invecchiamento della popolazione, si prevede che il numero di pazienti che necessitano di questo tipo di trattamento sia destinato ad aumentare progressivamente nei prossimi anni (1-2). Le iniezioni intravitreali vengono utilizzate per il trattamento delle più diffuse patologie retiniche tra cui l'edema maculare diabetico, la degenerazione maculare legata all'età neovascolare, l'edema maculare nelle occlusioni venose retiniche, la maculopatia essudativa miopica (CNV miopica) e le uveiti.

Dai dati del marzo 2021 (3) si stima che ogni anno vengano eseguite circa 300.000 iniezioni intravitreali in Italia, per la maggior parte in pazienti affetti da degenerazione maculare legata all'età.

Questo tipo di patologie richiede iniezioni ripetute e, di conseguenza, numerosi accessi dei pazienti in ospedale.

Le iniezioni possono essere gravate da complicazioni che interessano le strutture oculari, come l'endoftalmite, che porta alla perdita della vista e a un rischio significativo di enucleazione.

Il rischio di endoftalmite dopo iniezione intravitreale è stato stimato essere tra lo 0,03% e lo 0,2% ma, a causa della necessità di procedure numerose per ciascun paziente, questo rischio è ripetitivo e cumulativo (4).

L'impostazione delle iniezioni differisce tra i paesi, principalmente a causa delle loro diverse normative e politiche di rimborso. In particolare, il setting in cui vengono eseguite le iniezioni intravitreali varia nelle diverse parti del mondo: negli USA e in Canada vengono effettuate in ambulatorio mentre in Italia e nella gran parte degli stati europei vengono effettuate in sale operatorie (SO) dotate di filtri e flussi d'aria laminari al fine di ridurre il rischio di endoftalmite. L'utilizzo della sala operatoria comporta però un notevole allungamento dei tempi di entrata e di uscita dei pazienti legati alle logistiche peculiari di questi settori, la necessità di utilizzare personale infermieristico altamente specializzato e, fattore non secondario, occupa sempre maggiori spazi di sala operatoria che potrebbero essere dedicati a procedure chirurgiche di maggiore complessità, generando inevitabilmente costi maggiori e tempistiche allungate (5).

Negli ultimi due anni in maniera periodica ma particolarmente acuta nel corso dei picchi di pandemia da SARS-CoV2 abbiamo dolorosamente assistito nel nostro ospedale di Treviso a una drammatica redistribuzione del personale sanitario che è stato reclutato da aree considerate dilazionabili verso nuovi settori appositamente allestiti e dedicati alla cura dei moltissimi pazienti affetti da infezione acuta da covid 19. Inoltre le nostre sale operatorie sono state convertite a unità di terapia intensiva al fine di allestire spazi per la cura dei pazienti più critici affetti da gravi forme di COVID.

Tutto ciò ha determinato una drastica riduzione del numero di prestazioni chirurgiche eseguibili



Figura 1 - Custom Pack sterile contenente blefarostato, pennello per disinfezione, vaschetta per iodopovidone e cotton fioc.

in ambito oftalmologico. Allo stesso tempo era però ben presente a tutti i retinologi la pressante necessità di non interrompere la somministrazione delle terapie endovitreali sia in corso che di nuova indicazione. Di fronte a questo scenario ci siamo trovati di fronte a una difficile scelta: o sospendere la somministrazione dei farmaci endovitreali oppure continuare ad eseguirla ma in spazi e con modalità diverse da quelle delle sale operatorie dove le avevamo eseguite fino a quel momento. Dopo attenta valutazione delle varie possibilità e in accordo con la direzione Sanitaria del nostro ospedale abbiamo deciso di allestire una sala iniettiva nei locali del Day Hospital oculistico, addestrandolo scrupolosamente alla procedura il personale non di sala operatoria ma del Day Hospital e creando un flusso continuo e distanziato di pazienti in entrata e in uscita. Il tutto mantenendo il medesimo setting iniettivo di sala (iodopovidone, telino adesivo, blefarostato, custom pack (Fig. 1).



Figura 2 - Apparecchiatura generatrice di flusso laminare (Operio mobile; Toul meditech, Operio): a sinistra prima della preparazione, a destra preparata con telino sterile sul piano di appoggio e filtro sterile pronta per l'utilizzo.

La spinta a farlo ci è venuta poi anche dalla possibilità di utilizzare una strumentazione generatrice di flussi laminari sterili, la cui efficienza in termini di abbattimento delle particelle circolanti nel campo trattato è risultata dai nostri controlli molto elevata. Abbiamo poi eliminato i controlli post iniettivi, anch'essi impossibili da realizzare in ospedale in occasione dei picchi pandemici o del lockdown, mentre le terapie antibiotiche post iniezione non le facevamo ormai più da tempo, ritenendole non necessarie ed anzi pericolose.

I feedback dei nostri pazienti riguardo le nuove modalità organizzative in quel difficile periodo sono stati sempre positivi, ma abbiamo comunque voluto osservare criticamente i numeri di quello che era successo e per fare questo in maniera rigorosa, abbiamo condotto uno studio osservazionale (6) preliminare per indagare sull'esito delle iniezioni eseguite in una saletta iniettiva con l'utilizzo dell'apparecchiatura a

flusso laminare Operio mobile (Toul Meditech, Operio®) (Fig. 2), mettendo a confronto questa nuova modalità organizzativa con quella tradizionale di sala operatoria pre-pandemia. Nel periodo preso in esame sono state eseguite 5678 iniezioni su 2150 pazienti (989 maschi e 1161 femmine) con età media di 76 anni.

Il 68% dei pazienti è stato trattato con iniezioni intravitreali in quanto affetto da DMLE complicata da CNV, il 19% da EMD, il 9% da EM secondario a occlusione venosa, e il 4% da CNV miopica. I giorni di attesa media considerando tutte le iniezioni e tutte le patologie dalla diagnosi al trattamento sono stati rispettivamente 51.4 giorni per i pazienti trattati nel nuovo setting contro 82.8 giorni dei pazienti trattati in sala operatoria (p-value < 0.001).

In un periodo di 5 ore, abbiamo calcolato che il numero di IV è stato maggiore nella saletta iniettiva rispetto alla sala operatoria (rispettivamente 40 vs 35) e che il costo unitario per IV



Figura 3 - Procedura di esecuzione IV: a sinistra, adeguata preparazione del paziente con disinfezione, applicazione del telino sterile e del blefarostato; al centro, adeguata centratura del campo di azione del flusso laminare mediante l'ausilio di puntatore laser; a destra, esecuzione della IV e medicazione.

è stato inferiore (338€ vs 459€, rispettivamente), con una riduzione del 26% sui costi totali. Dalla analisi dei dati raccolti abbiamo concluso che il nuovo setting ha garantito una riduzione dei tempi di attesa, una riduzione del costo per iniezione intravitreale del 26% e un tasso di infezione comparabile con la procedura eseguita in S.O. (0.027%) dimostrandosi quindi una valida alternativa alle procedure eseguite in S.O. Questi dati e l'insieme di questa esperienza, realizzata in un periodo drammatico e in un certo senso resa ineludibile dallo stato di necessità indotto dal blocco delle attività nel corso del lockdown, aprono però nuovi scenari organizzativi nel processo di trattamento dei pazienti affetti da maculopatie. Potendo allestire le attività iniettive in sicurezza in spazi dedicati il centro iniettivo si svincola dalla sala operatoria: la «clean room» può essere allestita virtualmente ovunque, la sede iniettiva segue la logistica organizzativa dei professionisti e non il contrario (sede, infermieri, amministrativi). La diagnostica, la refertazione e la terapia avvengono tutti nella stessa sede rendendo finalmente possibile realizzare quella che si definisce "One stop clinic": un centro ad una

sola fermata nel quale il paziente con AMD neovascolare possa ricevere tutto ciò che è necessario, dalla diagnosi alla terapia, nella stessa giornata.

Ottimizzare il processo iniettivo permette di gestire meglio i pazienti e fare più attività, ma da solo non risolve completamente il sovraccarico delle nostre strutture: le malattie retiniche e in particolare la degenerazione maculare legata all'età sono infatti malattie croniche e progressive.

Gli Anti-VEGF intravitreali hanno segnato una pietra miliare nel trattamento di questa condizione cambiando completamente il destino visivo di questi pazienti. I farmaci anti-VEGF fino a poco fa in nostro possesso, Aflibercept, Ranibizumab e Bevacizumab, agiscono inibendo la neovascolarizzazione coroideale. Questo meccanismo d'azione ha portato a una drastica riduzione di circa il 50% dell'incidenza di cecità legale da quando questi farmaci sono entrati nella pratica comune (7).

Tuttavia, molti studi di real-life in tutto il mondo, hanno dimostrato che molti pazienti non ricevono la dose di carico completa e come questo sia una delle ragioni per cui i risultati vi-

sivi non siano, ancora oggi, ottimali (8). Inoltre, la necessità di terapie di mantenimento con ripetute iniezioni intravitreali degli anti-VEGF disponibili e le conseguenti visite regolari in clinica rappresentano un onere per i medici, per i pazienti e per tutto il sistema sanitario (9). L'obiettivo finale del trattamento delle maculopatie è quello di ridurre l'attività della malattia al minimo (10).

Come è noto, il principale marker e correlato morfologico di attività delle maculopatie è la presenza di fluido all'interno dei diversi strati della retina, quindi la capacità di risoluzione del fluido è considerata fondamentale quando si valuta la potenza delle terapie emergenti. Allo stesso modo, una maggiore durata dell'azione terapeutica e quindi la stabilizzazione o la minore fluttuazione dello spessore retinico si traduce in una migliore acuità visiva e tassi più bassi di fibrosi e atrofia geografica (11).

Da qui nasce la necessità di disporre di farmaci in grado di ridurre al minimo l'attività della maculopatia più rapidamente e per più tempo possibile.

In questa ottica le nuove molecole da po-

co entrate nella nostra pratica comune (Brolucizumab) o che stanno per completare gli iter regolativi (Faricimab) sono state create al fine di garantire una maggiore capacità di risoluzione del fluido intraretinico e una maggiore durata di azione (12) consentendo, quindi, intervalli tra le iniezioni più lunghi con un controllo prolungato della malattia (13).

Ciò dovrebbe migliorare i risultati a lungo termine riducendo l'onere del trattamento e aumentando l'aderenza del paziente alla terapia, oltre ad aiutare a gestire pazienti sottocollati con gli anti-VEGF di prima e seconda generazione.

Il futuro di queste terapie è dunque delineato: creare sempre nuove molecole più attive e più durevoli che permettano di limitare le somministrazioni, aumentare l'efficienza dei centri iniettivi permettendo di trattare a ciascun centro molti più pazienti in tempi appropriati, promuovere e sperimentare nuovi approcci terapeutici che permettano di definire con sempre maggiore esattezza e precisione il particolare piano di terapia per il singolo paziente affetto da maculopatia (14).

REFERENCES

1. Petri AS, Boysen K, Cehofski LJ, et al. Intravitreal injections with vascular endothelial growth factor inhibitors: a practical approach. *Ophthalmol Ther* 2020; 9: 191–203. 2020/02/09. DOI: 10.1007/s40123-020-00230-4.
2. Sedeh FB, Scott DAR, Subhi Y, et al. Prevalence of neovascular age-related macular degeneration and geographic atrophy in Denmark. *Dan Med J* 2017; 64: A5422. 2017/11/09.
3. Società Oftalmologica Italiana. Notiziario SOI Edizione Speciale 99 Congresso Nazionale <https://www.soiweb.com/sfogliabili/notiziario-speciale99/index.html#p=3> (2019, accessed 3 March 2021).
4. Ta CN. Minimizing the risk of endophthalmitis following intravitreal injections. *Retina* 2004; 24: 699–705. 2004/10/20. DOI: 10.1097/00006982-200410000-00003.
5. Freiberg FJ, Brynskov T, Munk MR, et al. LOW ENDOPHTHALMITIS RATES AFTER INTRAVITREAL ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR INJECTIONS IN AN OPERATION ROOM: a retrospective multicenter study. *Retina* 2017;37: 2341–2346. 2017/01/19. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001488.
6. Intravitreal Injections during the COVID-19 Outbreak in Northern Italy: An Innovative Approach for a High Quality and Safe Treatment. Giuseppe Scarpa, Francesca Urban, Margherita Scarpa, Stefano Formentini, Andrea Beccastrini. First Published February 8, 2022 Research Article. <https://doi.org/10.1177/11206721221078554>
7. Bloch SB, Larsen M, Munch IC. Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in Denmark: year 2000 to 2010. *Am J Ophthalmol*. 2012 Feb;153(2):209–213. e2.

8. Holz FG. Treatment patterns in prior ranibizumab-treated patients with neovascular age-related macular degeneration: real-world outcomes from the LUMINOUS study. Presented at EURETINA; 2017.
9. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, et al.; European Society of Retina Specialists. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol*. 2014 Sep; 98(9):1144–67.
10. Arnold JJ, Markey CM, Kurstjens NP, Guymer RH. The role of sub-retinal fluid in determining treatment outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration—a phase IV randomised clinical trial with ranibizumab: the FLUID study. *BMC Ophthalmol*. 2016 Mar;16(1):31.
11. Evans RN, Reeves BC, Maguire MG, Martin DF, Muldrew A, Peto T, et al. Associations of variation in retinal thickness with visual acuity and anatomic outcomes in eyes with neovascular age-related macular degeneration lesions treated with anti-vascular endothelial growth factor agents. *JAMA Ophthalmol*. 2020 Oct;138(10):1043–51.
12. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, SchmidtErfurth U, Brown DM, et al.; HAWK and HARRIER Study Investigators. HAWK and HARRIER: Phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2020 Jan;127(1):72– 84
13. Dugel PU, Singh RP, Koh A, Ogura Y, WeissgerberG, Gedif K, et al. HAWK and HARRIER: Ninety-Six-Week Outcomes from the Phase 3 Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020;S0161-6420(20)30570–4
14. Yannuzzi NA, Freund KB. Brolucizumab: evidence to date in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol*. 2019 Jul;13:1323–9.



Paolo Limoli¹, Enzo Vingolo², Celeste Limoli¹, Marcella Nebbioso³

¹ Centro Studi Ipovisione di Milano, P.zza Sempione 3, 20145 Milano

² Ospedale A. Fiorini di Terracina, Dipartimento di Scienze e Biotechnologie Medico-Chirurgiche Sapienza Università di Roma

³ Dipartimento degli Organi di Senso, Centro di Elettrofisiologia Oculare, Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma



La rimodulazione della funzione visiva cellulo-mediata mediante Limoli Retinal Restoration Technique

Abstract: L'allungamento della vita media, in coesistenza con le patologie distrofiche della neuroretina, determina ricadute negative sulla qualità della vita della popolazione ipovedente. Gli autori affrontano la possibilità di rimodulare la vista attraverso le terapie cellulari in modo da potenziare il residuo visivo di tali pazienti e renderne più semplice la riabilitazione visiva.

La terapia cellulare, ricreando un microambiente retinico più adeguato, favorisce la vitalità cellulare della neuroretina, stabilizzandola nel tempo. Vengono descritti i principali meccanismi biomolecolari che sottendono l'azione delle terapie cellulari e si fa cenno alla Limoli Retinal Restoration Technique, tecnica studiata per azzerare i rischi potenziali legati alla chirurgia massimizzando l'azione di tre componenti cellulari mesenchimali: le cellule staminali mesenchimali, le cellule adipose stromali, le piastrine.

Keywords: Ipovisione, malattie neuroretiniche, terapia cellulare, cellule staminali mesenchimali, cellule stromali adipose, piastrine.

Background

I pazienti affetti da disabilità irreversibili della vista vengono definiti ipovedenti. Le cause possono essere malattie sistemiche come il diabete, le malattie degenerative o l'invecchiamento. Quando una patologia neuro-retinica distrugge un numero sensibile di elementi all'interno dei circuiti sensoriali si verifica la condizione di ipovisione.

Una volta che l'handicap visivo si è instaurato, la riabilitazione visiva costituisce attualmente l'unica proposta clinica per tali pazienti. Questa

si basa sull'utilizzo di strumenti ottici o elettronici che favoriscono una enfattizzazione del segnale di ingresso attraverso ingrandimento, miglioramento del contrasto e dell'illuminazione. In un numero ridotto di centri riabilitativi vengono offerte terapie basate su neuromodulazione, stimolazione della plasticità neuro-sinaptica, neuro-protezione, neuro-rigenerazione (Huang, and al. 2010).

In particolare, la "neuro-modulazione" del segnale visivo, viene utilizzata al fine di stabilizzare l'immagine sulla retina, sincronizzare i po-

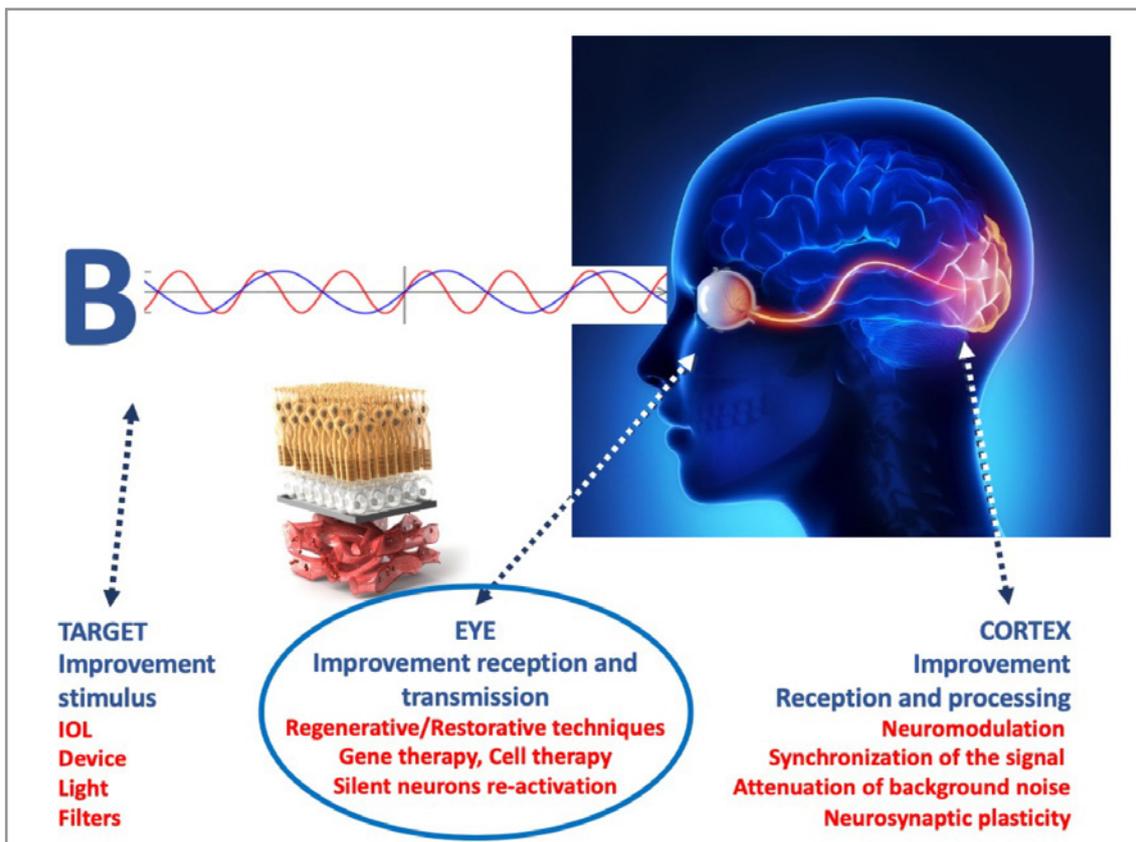


Figura 1 - Possiamo controllare l'evoluzione delle patologie della neuro-retina? Il miglioramento fisico dello stimolo, della sua ricezione e trasmissione da parte della retina, della ricezione e processazione da parte della corteccia cerebrale contribuiscono a ri-modulare la funzione visiva nel paziente ipovedente. Una maggiore attenzione deve essere data alle possibilità terapeutiche relative alla retina. Nuove linee terapeutiche, in particolare la cell therapy, sembrano in grado, attraverso fini processi di comunicazione intercellulare microambiente-dipendenti, di orientare la riparazione e la ripresa funzionale di tessuti danneggiati.

tenziali visivi in ingresso ed eliminare i rumori di fondo. La neuromodulazione è responsabile anche di una certa plasticità sinaptica a livello corticale, tale da ridurre la percezione del danno.

Tuttavia, la progressione del danno retinico associato normalmente alle patologie degenerative dell'occhio rimette in discussione l'approccio riabilitativo limitato a queste due componenti. Può essere utile integrarlo con terapie capaci di risvegliare i neuroni funzionalmente silenti o in grado di attutire, fermare o in alcuni casi invertire l'evoluzione della noxa patogena neuro-retinica (fig. 1).

Tali terapie nascono dalle recenti acquisizioni nel campo della biologia cellulare che permet-

tono una maggiore comprensione dei processi di danno e riparazione, degenerazione e rigenerazione, de-mielinizzazione e ri-mielinizzazione, perdita e recupero funzionale (Huang, and al. 2010).

Infatti, indipendentemente dalla natura della malattia degenerativa a carico della neuro-retina, una data sequenza di eventi molecolari sottostanti porta a cambiamenti morfologici, responsabili di un danno prima funzionale, poi anche strutturale, a carico dei circuiti neuro-retinici. È interessante notare come il sovvertimento strutturale ha come conseguenza l'ulteriore contrazione funzionale delle cellule residue con innesco di un circolo vizioso che porta ad accelerare la progressione della pato-

logia neuro-retinica.

La disfunzione molecolare può interessare inizialmente sia le cellule neurali che le cellule ganglionari (RGC) o i fotorecettori (coni o bastoncelli). Oppure cellule di supporto, come le cellule dell'epitelio pigmentato retinico (RPE) o le cellule di Müller.

Con il progredire della malattia, la disfunzione e successivamente la morte delle cellule della retina (RGC e fotorecettori o cellule RPE) porta a compromissione grave della visione: il risultato finale è la perdita permanente e irreversibile della vista o di una parte di essa.

Questi comportamenti disfunzionali sono supportati da diversi meccanismi patologici (Punzo, and al., 2012; Langmann, 2007) che possono essere così riassunti:

- *alterazioni del neurotrofismo*
- *ossidazione*
- *alterazioni del microcircolo*
- *apoptosi*
- *parainfiammazione e mutamento dell'immuno-modulazione*

Con la contrazione funzionale delle cellule interessate si registra l'innescamento di una sequenza molecolare patologica a carico delle cellule coinvolte: queste divengono incapaci di neutralizzare le conseguenze dei processi foto-ossidativi, che avvengono normalmente in seguito ai processi metabolici cellulari o all'apporto dell'ossigeno circolante.

Ne consegue la liberazione di diverse specie reattive dell'ossigeno (ROS) nell'ambiente cellulare che a loro volta provocano per-ossidazione lipidica, ossidazione dei legami critici nelle catene proteiche e rottura in quelle del DNA, fino all'attivazione della nucleasi endogena che blocca l'espressione del gene Bcl2 con conseguente apoptosi cellulare.

L'accumulo di detriti cellulari e materiale lipofuscinico da origine a fenomeni para-infiammatori che favoriscono ulteriormente il danno cellulare, innescando un circolo vizioso che accelera la progressione complessiva del danno. In condizioni fisiologiche, le cellule retiniche sane possiedono un arsenale di sostanze ad azione protettiva, inclusi sistemi antiossidanti enzimatici, come le superossido-dismutasi (SOD), le catalasi e le glutatione-perossidasi che servono a bilanciare ossidanti e radicali liberi, riducendo al minimo i danni potenziali. Uno dei meccanismi più noti per bloccare o procrastinare i processi apoptotici è l'attivazione del gene Bcl2 che, tramite opportuni fattori di crescita, evita così il destino della morte, e questo indipendentemente dalla causa scatenante.

Esistono cellule come le cellule di Müller o le cellule RPE, in grado di produrre in condizioni di ipossia, fattori angiogenici e neurotrofici, come FGF e VEGF, per controbilanciare l'insulto, purché transitorio (Yafai, and al., 2013).

Quando si verifica lo squilibrio cellulare, per esempio per ragioni genetiche o circolatorie, e gran parte delle cellule iniziano ad andare incontro ai processi di apoptosi e morte, una diffusa componente para-infiammatoria si attiva in modo permanente e le alterazioni neuro-retiniche progrediscono.

Su questi meccanismi è possibile a nostro avviso applicare una terapia che miri a rallentare o prevenire la morte delle cellule della retina (Otani, and a., 2004; Guadagni, and al. 2015).

Una terapia che, pur non essendo risolutiva, possa portare una stabilizzazione o un miglioramento della funzione visiva, tale da cambiare le prospettive di vita del paziente ipovedente. I miglioramenti nella visione non devono essere necessariamente enormi per fare la differenza nella vita delle persone. I pazienti che

subiscono una degenerazione della loro vista spesso dicono: "se solo potessi vedere come un anno fa, sarei felice".

Patologie neurodegenerative della retina e terapia cellulo-mediata

La terapia rigenerativa in oftalmologia deve mirare a sostenere la funzione visiva. Perciò dovrà necessariamente essere applicata quando i pazienti usano ancora normalmente il proprio organo visivo senza attendere l'instaurarsi di quadri clinici ormai tardivi di fronte ai quali spesso siamo impotenti.

Pertanto, l'atteggiamento clinico dovrà essere meno fatalista e la diagnostica dovrà passare da un'analisi macroscopica (analisi dei fluidi, atrofia areolare o geografica, perdita del campo visivo, compromissione della BCVA) ad una analisi microscopica (riduzione del microcircolo, apoptosi cellulare, analisi genetica, destabilizzazione della fissazione).

Il concetto che dovrà penetrare è che sarà più facile conservare o promuovere la sopravvivenza e la funzione delle cellule malate piuttosto che ripristinare funzioni perdute dopo che le cellule sono scomparse in seguito all'instaurarsi della patologia (Karl and Reh; 2010).

Se l'obiettivo principale delle terapie rigenerative è quello di ripristinare o potenziare la visione nei pazienti affetti da patologie neurodegenerative della retina, qualunque essa sia, questo dovrà innanzitutto mirare a favorire la sopravvivenza dei corpi cellulari principalmente dello strato RPE, dei fotorecettori e delle cellule ganglionari, mantenere o ripristinare l'arborescenza dendritica con le appropriate connessioni sinaptiche, stimolare la rigenerazione assonale oltre la testa del nervo, rimielinizzare gli assoni mediante il supporto degli oligodendrociti, proteggere o ricostruire le connessioni RGC nella retina e nel cervello, e rico-

struire il corretto targeting degli assoni verso bersagli centrali multipli con il ripristino delle corrette mappe retinotopiche (Daftarian et al. 2010, Calkins, 2017).

Ovviamente l'efficacia di qualunque trattamento rigenerativo è inversamente proporzionale alla gravità e alla durata del danno, essendo in qualche modo facilitato, durante la progressione della malattia, dalla persistenza dei corpi neuronali retinici e del segmento assonale non mielinizzato.

La domanda a cui rispondere è se sia più efficace preservare o promuovere la sopravvivenza e la funzione delle cellule malate piuttosto che ripristinare le funzioni perse mediante la sostituzione delle cellule scomparse in seguito all'insorgenza della patologia (Jones et al., 2017).

In effetti, è ampiamente accettato che il potenziale terapeutico delle cellule staminali possa esprimersi anche attraverso l'espressione di un opportuno secretoma costituito da citochine ed esosomi rilasciati per via paracrina (Jones et al., 2017) finalizzato alla riparazione delle cellule retiniche.

In sintesi, più cellule residue sono presenti più la terapia è in grado di influenzare l'evoluzione della patologia neuroretinica.

Il successo dei risultati sulla rigenerazione neuro-retinica cellulo-mediata ottenuti negli studi preclinici incoraggiano quelli clinici (Tab. 1).

Si sono così registrati miglioramenti funzionali delle strutture ganglionari in corso di otticopatia glaucomatosa (Hu et al., 2017; Li et al., 2018; Wang et al., 2018; Limoli et al., 2021), nonché delle strutture fotorecettoriali nella degenerazione di Stargardt, nella dry AMD (Öner et al., 2018b; Kahraman et al., 2021; Limoli et al., 2016) o nella retinite pigmentosa (Limoli et al., 2020).

Sulla base di queste premesse *potremmo defi-*

TABELLA 1 - MAIN CLINICAL STUDIES EXPLOITING MSC FOR THERAPEUTIC PURPOSES IN RETINAL DISEASES

Disease	Institution	Cell Source	Delivery	WHO identifier	References
AMD (GA), RP and ischaemic retinopathy	University of Sao Paolo, Brazil	Autologous BMHSC	Intravitreal injection	NCT01068561 NCT01560715 NCT01518127 NCT01518842	Siqueira et al. 2011
AMD (GA), RP, RVO and DR	University of California, Davis, USA	Autologous BMHSC	Intravitreal injection	NCT01736059	Park et al. 2012-2015
AMD, Stargardt	University of California Los Angeles USA	Embryonic Stem Cells	Subretinal application	NCT01345006 NCT01344993	Schwartz et al. 2015-2018
RP	Erciyes University, Kayseri, Turkey	Autologous ADMSC	Subretinal application	Not registered	Oner et al. 2016
RP	Erciyes University, Kayseri, Turkey	Autologous PRP	Subtenon injection	Not registered	Arslan et al. 2018
AMD (GA), RP, OA, GON	Low Vision Research Centre, Milan, Italy	Autologous ADMSC And PRP	Suprachoroidal application	Not registered	Limoli et al. 2014-2021
AMD, Stargardt, RP	Erciyes University, Kayseri, Turkey	Eterologous UC-MSCs	Suprachoroidal application	Ministry of Health 56733164/203	Oner et al. 2018

RP: Retinitis Pigmentosa; AMD: Age related Macular Disease, GA: Geographic Atrophy, OA: Optic Atrophy; GON: Glaucomatous Optic Neuropathy; DR: Diabetic retinopathy; RVO Retinal Venous Occlusion; BMHSC: Bone Marrow Human Stem Cell; ADMSC: Adipose Derived Mesenchymal Stem Cell; PRP: Platelet Rich Plasma; UC-MSC: Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell.

nire terapia cellulare, o terapia cellulo-mediata, qualsiasi modalità terapeutica basata sull'uso di innesti cellulari che mirano al neuroenhancement delle cellule compromesse, alla loro possibile riparazione o alla rigenerazione di alcuni elementi come recettori, componenti mitocondriali, fibre di connessione, fino anche alla loro sostituzione, purchè si verifichi una integrazione efficace con le residue strutture re-

tiniche (Chang et al., 2012; Huang et al., 2018; El-Kadiry et al., 2021).

Il secretoma mesenchimale a scopo terapeutico: dove prenderlo e perché usarlo

Le cellule normalmente impiegate negli studi preclinici e clinici al fine di terapie cellulo-mediate sono le cellule staminali embrionali (ESC), le cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC),

le cellule staminali mesenchimali (MSC) tutte in grado di auto-rinnovarsi e mostrare multipotenza, ovvero la capacità di differenziarsi in tutte le cellule derivate da uno qualsiasi dei tre strati germinali.

Tuttavia, ESC e iPSC hanno generato molte polemiche su questioni etiche, immunologiche e oncologiche. Invece, l'uso di MSC sembra essere libero da queste preoccupazioni (Ding et al., 2017, Öner, 2018).

Le MSC, rispetto alle ESC e alle iPSC, pur avendo un potenziale di differenziazione minore, non inducono rischi di crescita incontrollata, non creano reazioni di rigetto, evitando l'impiego di farmaci immunosoppressori, non presentano problemi di tipo etico, non hanno costi importanti, non creano difficoltà di raccolta, specie se derivate dal tessuto adiposo, hanno una capacità immuno-modulatoria superiore, soddisfacendo le esigenze rilevate in medicina rigenerativa (Romanov et al., 2005; Lindroos et al., 2010; Öner et al., 2017a, Wong et al., 2015).

Per questi motivi abbiamo ritenuto opportuno utilizzare cellule mesenchimali nell'ambito della tecnica dai noi realizzata e proposta, definita Limoli Retinal Restoration Technique (LRRT). La nostra tecnica si basa, in sintesi, sulla costruzione di un impianto di cellule mesenchimali autologhe a livello del piano sovra-coroideale, finalizzato al neuroenhancement e alla valorizzazione delle cellule residenti della neuroretina in corso di malattia degenerativa (Limoli et al., 2014; 2016; 2018; 2019; 2020; 2021).

Le potenzialità rigenerative delle MSC sono infatti attribuibili alla capacità di mantenere e regolare il microambiente cellulare modulando la plasticità dei tessuti ospiti danneggiati attraverso la secrezione paracrina di sostanze biologicamente attive (Baddour et al., 2012; Liang et al., 2014; Zarbin, 2016; Gnechi et al., 2016; Zohu et al., 2019).

La secrezione non riguarda solo sostanze biologicamente attive ma anche microparticelle,

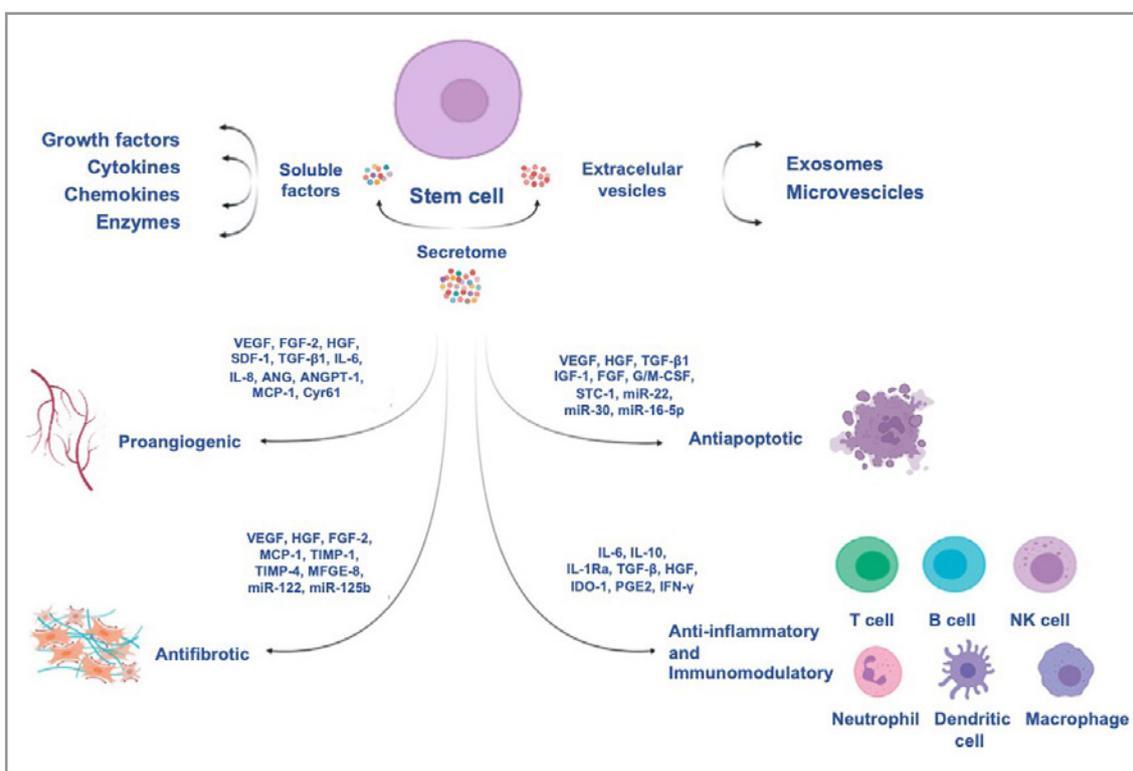


Figura 2 - Rappresentazione schematica del secretoma e dei suoi effetti terapeutici (Daneshmandi et al., 2020).

dette vescicole extracellulari, che nel loro insieme viene definito secretoma mesenchimale (Madrigal et al., 2014; Kusuma et al., 2017).

La composizione del secretoma è dinamica, dunque può modificarsi a seconda del tipo cellulare e degli stimoli microambientali. Tuttavia, in generale, è noto che il secretoma delle cellule staminali ha benefici terapeutici per la riparazione dei tessuti inclusi effetti proangiogenici, antiapoptotici, antifibrotici, antinfiammatori antiossidanti e immunomodulatori (Kyurkchiev et al., 2014; Tran and Damaser, 2015; Hofer and Tuan, 2016; Haque et al., 2018; Van Pham et al., 2018).

Il secretoma comprende varie proteine sieriche, fattori di crescita, fattori angiogenici, ormoni, citochine, proteine della Matrice Extracellulare (ECM), proteasi, mediatori lipidici e materiale genetico. È ampiamente classificato in fattori solubili (fattori di crescita, citochine, chemo-

chine ed enzimi) e vescicole extracellulari che trasportano mitocondri, lipidi, proteine e sottotipi di RNA e DNA (Fig. 2) (Witwer et al., 2019; Daneshmandi et al., 2020).

Un altro tipo di struttura cellulare usata nella nostra tecnica è la piastrina, che consideriamo mesenchimale essendo derivata dalla frammentazione dei megacariociti.

Le piastrine sono ben note per la loro azione emostatica, e per anni lo studio della loro funzione si è limitato alla sola azione pro-coagulativa. Tuttavia, sono anche in grado anche di rilasciare sostanze che promuovono la riparazione dei tessuti, l'angiogenesi e la modulazione dell'infiammazione (Jurk e Kehrel, 2005). Inoltre, inducono la migrazione cellulare e l'adesione nei siti di angiogenesi, nonché la differenziazione dei progenitori endoteliali in cellule endoteliali mature (Mishra et al., 2011). Le piastrine sono usate in medicina rigenera-

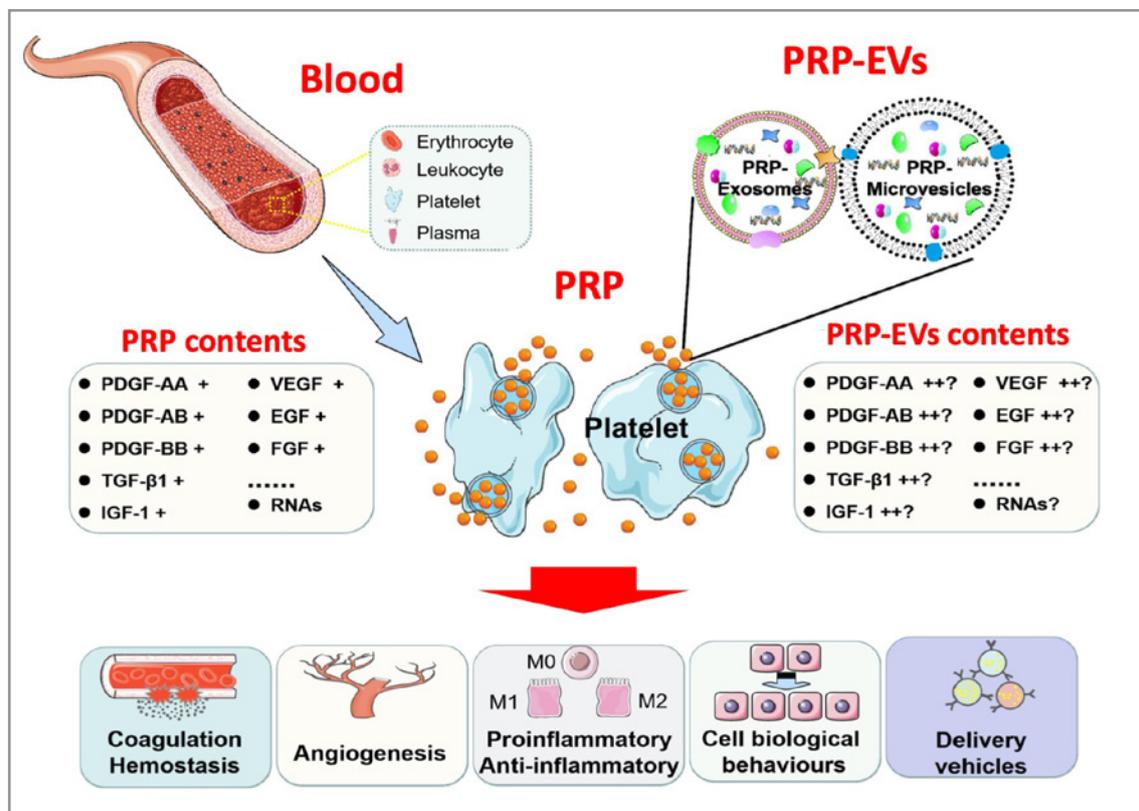


Figura 3 - Le vescicole extracellulari derivate dal plasma ricco di piastrine (PRP-EVs) sono alla base dei processi rigenerativi indotti (Wu et al., 2021).

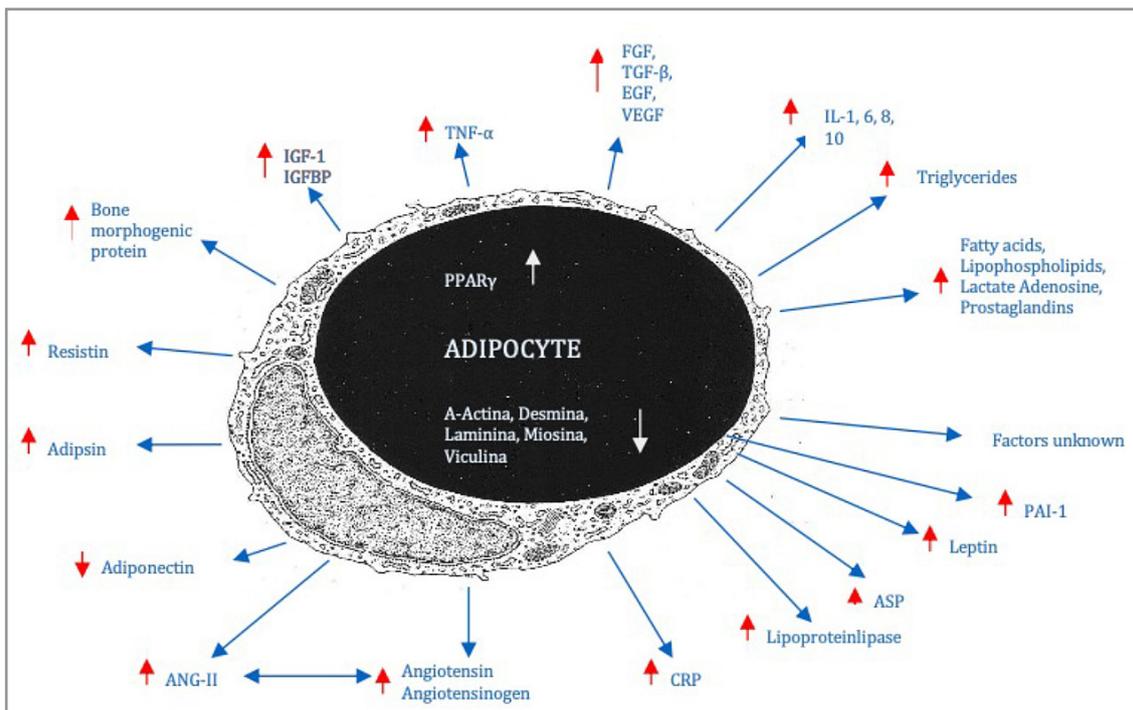


Figura 4 - Nell'immagine vediamo un adipocita e le sue principali caratteristiche secretorie. Il secretoma adipocitario è dotato fisiologicamente di innumerevoli effetti funzionali ottenibili per via paracrina.

tiva ad una concentrazione maggiore rispetto a quella normalmente riferita alla quota circolante nel sangue periferico. Per ottenerla, si utilizzano delle centrifughe che forniscono un plasma ricco di piastrine o PRP (Fig. 3).

La maggior parte degli studi concorda sul fatto che il razionale biomolecolare a sostegno delle terapie PRP si basa sul fatto che le piastrine sono fonte di molteplici biomolecole che favoriscono la riparazione e la rigenerazione dei tessuti (Lang et al. 2018).

In precedenza, si riteneva che la potente capacità riparativa del PRP derivasse principalmente dalle abbondanti quantità di fattori di crescita secreti. Tuttavia, studi recenti hanno rivelato che oltre ai fattori di crescita, un gran numero di vescicole extracellulari viene rilasciato dopo l'attivazione del PRP per partecipare alla regolazione della riparazione dei tessuti (Torreggiani et al. 2014; Tao et al., 2017; Guo et al., 2017).

Oltre a noi, in ambito oftalmologico, diversi

autori utilizzano tale secretoma, da solo o in associazione a MSC, in patologie oculari come glaucoma, AMD e retinite pigmentosa (Qureshi et al., 2009; Osborne et al., 2018; Lykov et al., 2018).

Un altro tipo di cellula mesenchimale che utilizziamo a fini rigenerativi è rappresentato dall'adipocita adulto o adipose stromal cell (ASC) (Figura 4).

L'adipocita considerato, fino ad un paio di decenni fa, solo un tessuto passivo per lo stoccaggio dell'energia in eccesso, sotto forma di grasso, possiede in realtà doti secretorie endocrine le cui attività appaiono interessanti in medicina rigenerativa.

È stato dimostrato che diversi ormoni, fattori di crescita e citochine sono effettivamente espressi nel tessuto adiposo bianco.

Le cellule stromali adipose, nell'ambito della tecnica di innesto sovracoroideale di cellule mesenchimali autologhe, sono ricavate dal grasso orbitale, supportate ab origine da pro-

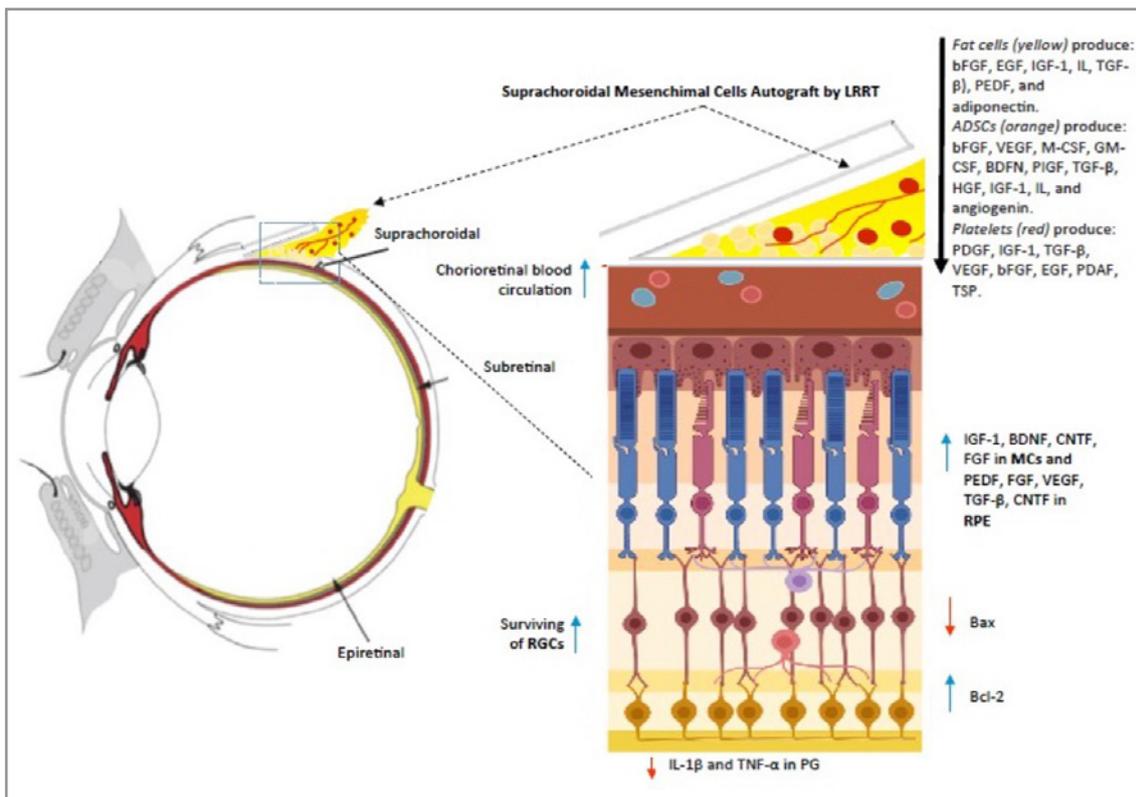


Figura 5 - Possibile effetto neuroprotettivo relativamente all'azione dei fattori di crescita prodotti dalle cellule mesenchimali impiantate nello spazio sovracoroideale secondo LRRT (riquadro piccolo sopra il bulbo) e increti nel flusso corioideale. Tali fattori agiscono direttamente sulle cellule retiniche o indirettamente, attraverso la mediazione delle cellule di Müller (MCs) e del RPE, con effetto angiogenico, neurotrofico, antinfiammatorio e antiapoptotico. Image courtesy of: P.G. Limoli – Centro Studi Ipovisione di Milano.

pri vasi nutrizionali, il che permette una buona sopravvivenza dell'impianto. Il grasso inserito nella tasca sclerale rappresenta poi una buona impalcatura in cui accogliere le AD-MSc e il PRP in modo da favorire il lento rilascio del loro secretoma nel letto corioideale.

Le caratteristiche delle cellule mesenchimali rende il loro innesto a fini terapeutici un metodo interessante ed efficace (Sluch and Zack, 2014; Mesentier-Louro et al., 2016).

Il loro innesto in sede sovracoroideale si propone di sfruttare in modo continuativo le qualità trofiche dei secretomi di tutte le suddette tipologie cellulari (adipociti orbitali, PRP, AD-MSc). L'utilizzo combinato di tali cellule permette, a nostro avviso, di migliorarne la sinergia e l'efficienza terapeutica nei confronti della retina, anche grazie ad una maggiore sopravvivenza

delle cellule stesse nella tasca sovracoroideale rispetto, per esempio, all'impianto di soli adipociti stromali (Fig. 5).

Possiamo così ottenere incrementi elettroretinografici e delle performance visive in AMD, RP e Otticopatie (Limoli et al. 2016; 2018; 2019; 2020; 2021; Öner et al., 2019).

Diversi sono i meccanismi terapeutici con cui le performance secretorie delle MSC permettono un significativo ripristino del sistema visivo in diverse patologie oculari (Ding et al., 2017; Mok et al., 2013; Kim et al., 2016; Zhao et al., 2016).

Nel complesso, il rilascio per via paracrina di citochine, fattori di crescita, vescicole extracellulari, esosomi, micro-organuli come mitocondri o molecole di RNA non codificante (ncRNA), induce un effetto trofico e stabilizzante sulle

cellule sofferenti la cui presenza è una caratteristica costante in molte patologie neurodegenerative della retina.

L'autotrapianto di cellule mesenchimali in sede sovra-coroideale ha come logica proprio lo sfruttamento del loro effetto biologico sulle cellule retiniche residue.

Le principali patologie retiniche target delle terapie basate sullo sfruttamento del secretoma mesenchimale, sono quelle dove esistono alterazioni della microdinamica vascolare, condizioni di iperossia o di parainfiammazione, dove vengono innescati meccanismi apoptotici e dove si apprezza una depressione dell'attività metabolica. Parliamo dell'85% delle patologie neuroretiniche.

Affinché le attività biomolecolari delle cellule impiantate abbiano luogo, è importante considerare che la retina deve conservare un numero ancora moderatamente considerevole di cellule residue al momento dell'autotrapianto.

Le modalità di interazione del secretoma mesenchimale con le cellule retiniche sono riassunte come segue:

1. *Attività emoreologica*
2. *Attività antiossidante*
3. *Attività antinfiammatoria*
4. *Attività anti-apoptotica*
5. *Attività neuro-protettiva*

Patologie neuroretiniche e Retinal Restoration Technique

Vediamo in modo estremamente sintetico alcuni risultati clinici ottenuti attraverso impianto sovracoroideale autologo ottenuto mediante Limoli Retinal Restoration Technique.

Degenerazione maculare correlata all'età e LRRT

L'AMD è una malattia multifattoriale che comprende una complessa interazione tra invec-

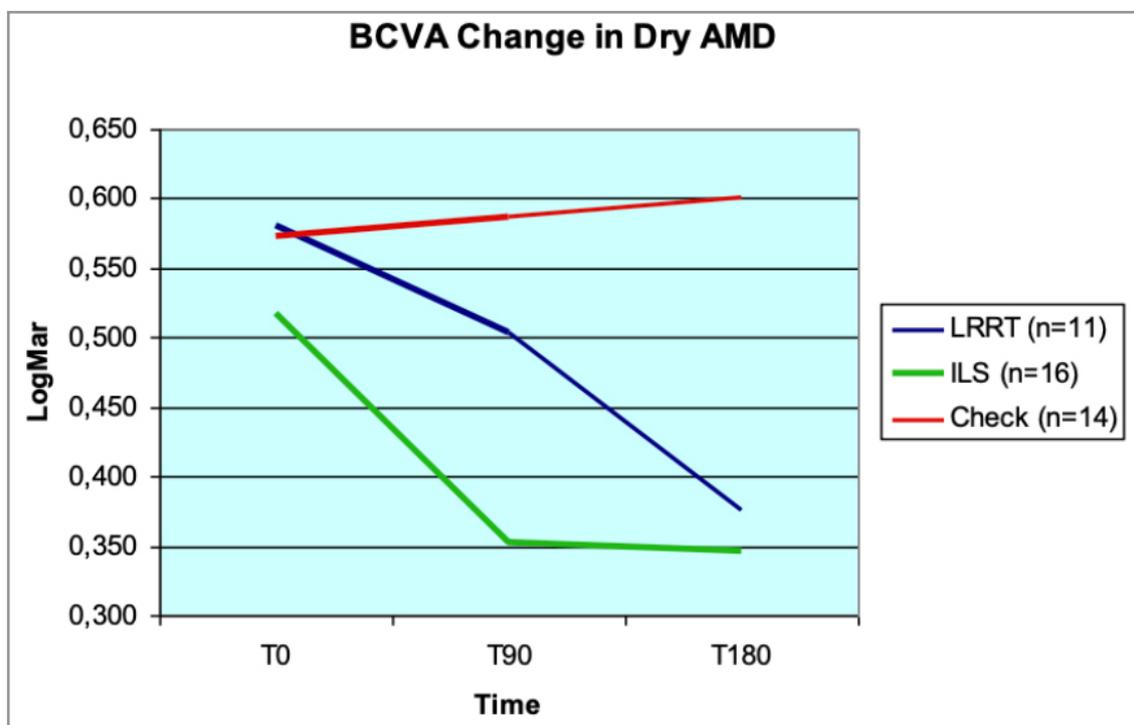
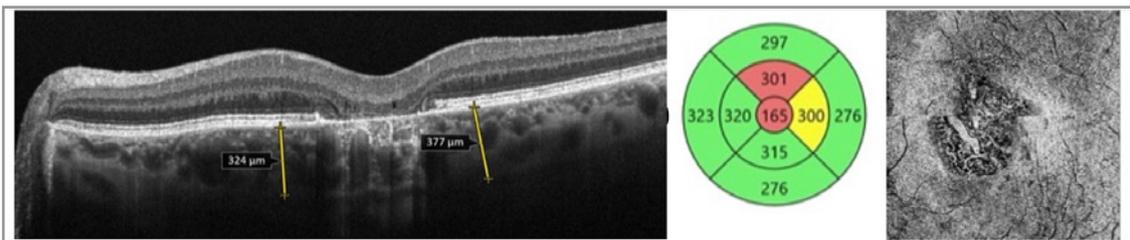


Figura 6 - La storia naturale della dry AMD evidenzia una flessione della BCVA graduale e continua (linea rossa nel grafico). Se viene effettuato un impianto di cellule mesenchimali, per esempio cellule adipose, in sede subsclerale (ILS) (linea verde nel grafico), o di cellule mesenchimali composte come nella nostra tecnica (LRRT) (linea blu nel grafico), si apprezza a 6 mesi una variazione positiva con incremento della BCVA (Limoli et al., 2018).



Dry AMD, con iniziale GA

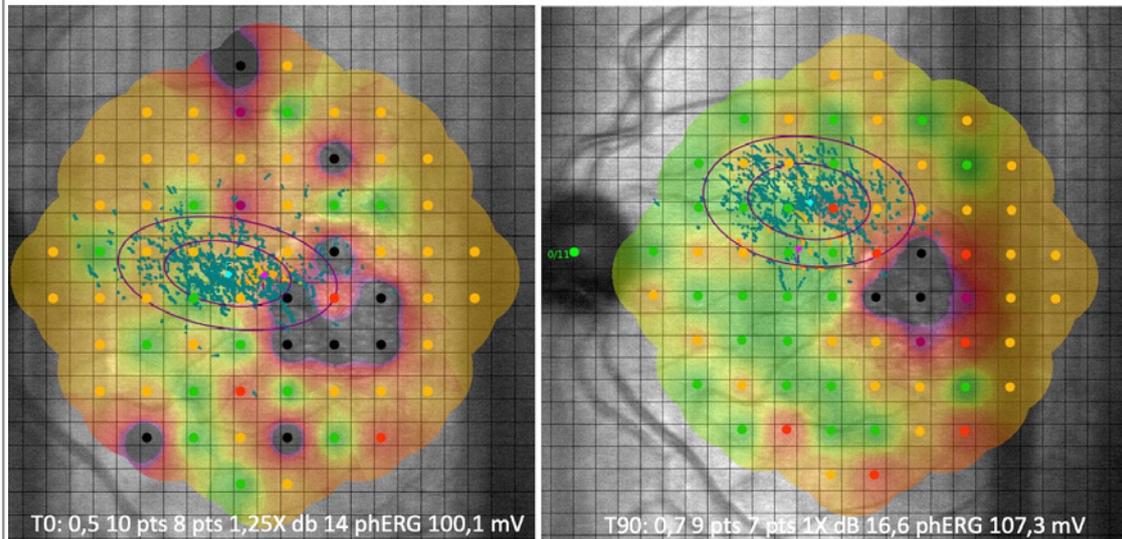


Figura 7 - Il caso rappresentato in figura riguarda un uomo di 70 anni con dry AMD. All'esame del fundus (immagine in alto a destra) si apprezza una ampia area di atrofia geografica temporalmente alla fovea con uno scotoma assoluto corrispondente evidenziato dalla microperimetria (in nero nella immagine in basso a sinistra) e una relativa perdita dei segmenti esterni e dello strato RPE evidenziata all'OCT (in alto a sinistra) Il resto della retina non evidenzia de-differenziazione dello strato RPE, anche se abbiamo una riduzione in alcuni tratti marcata della sensibilità (aree gialle, rosse e bordeaux nella stessa immagine). La BCVA è 0,5, il visus per vicino è 10 pts. L'occhio controlaterale è ormai compromesso (2/50 e 36 pts), non appare riabilitabile e il paziente teme di avere la medesima evoluzione nell'occhio residuo, avendo notato un rapido e progressivo deterioramento della visione anche nell'occhio sinistro. Viene sottoposto a terapie mediante dietary supplementation (DS), riabilitazione visiva e innesto sovracoroideale di cellule mesenchimali autologhe: i parametri elettro-retinografici migliorano come pure la BCVA, il visus per vicino e la sensibilità microperimetrica. Successivamente viene mantenuto programma terapeutico basato sulla neuro-modulazione e sulla dietary supplementation. Immagine per gentile concessione di: P. Limoli - Centro Studi Ipvisione di Milano.

chiamamento, fattori di rischio ambientale e suscettibilità genetica. L'infiammazione cronica, la deposizione di lipidi, lo stress ossidativo e il ridotto mantenimento della matrice extracellulare sono fortemente implicati nella patogenesi dell'AMD (Fleckenstein, et al., 2021). Nella forma secca di AMD si assiste ad una evoluzione relativamente lenta dove le terapie sono per lo più legate a trattamenti anti-ossidativi e antinfiammatori, basati sulla dietary supplementation. L'impianto di cellule stami-

nali mesenchimali, grazie agli effetti terapeutici del secretoma prodotto sulle cellule residue del neuroepitelio, permette il controllo della ossidazione attraverso incremento dell'attività metabolica, contiene i meccanismi apoptotici, regola i fenomeni infiammatori, migliora la microcircolazione neuro-retinica (Nittala, et al., 2021; Kashani, et al., 2020; Öner, et al. 2018; Park, et al., 2014; Schwartz, et al., 2015; Limoli, et al., 2016; 2018). Nella nostra esperienza, l'innesto di cellule

mesenchimali autologhe per via sovracoroideale (LRRT), ha influenzato positivamente nel tempo le condizioni delle cellule residue della retina in pazienti affetti da dry AMD, migliorandone le performance visive (Fig. 6, 7).

Otticopatia e LRRT

Le otticopatie sono innescate dall'espressione di una serie di fattori di rischio, quali l'aumento della pressione intraoculare, come si verifica nel glaucoma, l'ischemia, la compressione come nei tumori o nei traumi, le infiammazioni, le infezioni. La causa può essere anche genetica. La terapia si avvale quando possibile della rimozione dei fattori rischio.

Tuttavia, l'evoluzione dell'otticopatia difficilmente si ferma in modo completo con la rimozione dei fattori di rischio. I meccanismi attivati si influenzano in modo reciproco provocando

l'evoluzione del danno. La contrazione del microcircolo, a livello del nervo ottico, rallenta il metabolismo cellulare, che a sua volta rallenta o interrompe il trasporto intra-assonale, blocca i processi anti-ossidativi e l'espressione di fattori neuro-trofici, favorendo la formazione di un ambiente infiammatorio. Si crea alla fine apoptosi e morte cellulare che causano ulteriore infiammazione, favorendo la continua evoluzione della malattia.

Dunque, a prescindere dall'elemento scatenante la neuropatia e dalla sua rimozione è possibile che il deperimento neurale innescato continui ad evolvere fino a provocare atrofia ottica (Hickman, et al. 2002): la papilla ottica diviene pallida per la mancanza di microcircolo, le fibre appaiono assottigliate o quasi scomparse all'esame OCT e la trasmissione neuro-elettrica irreversibilmente compromessa, come si

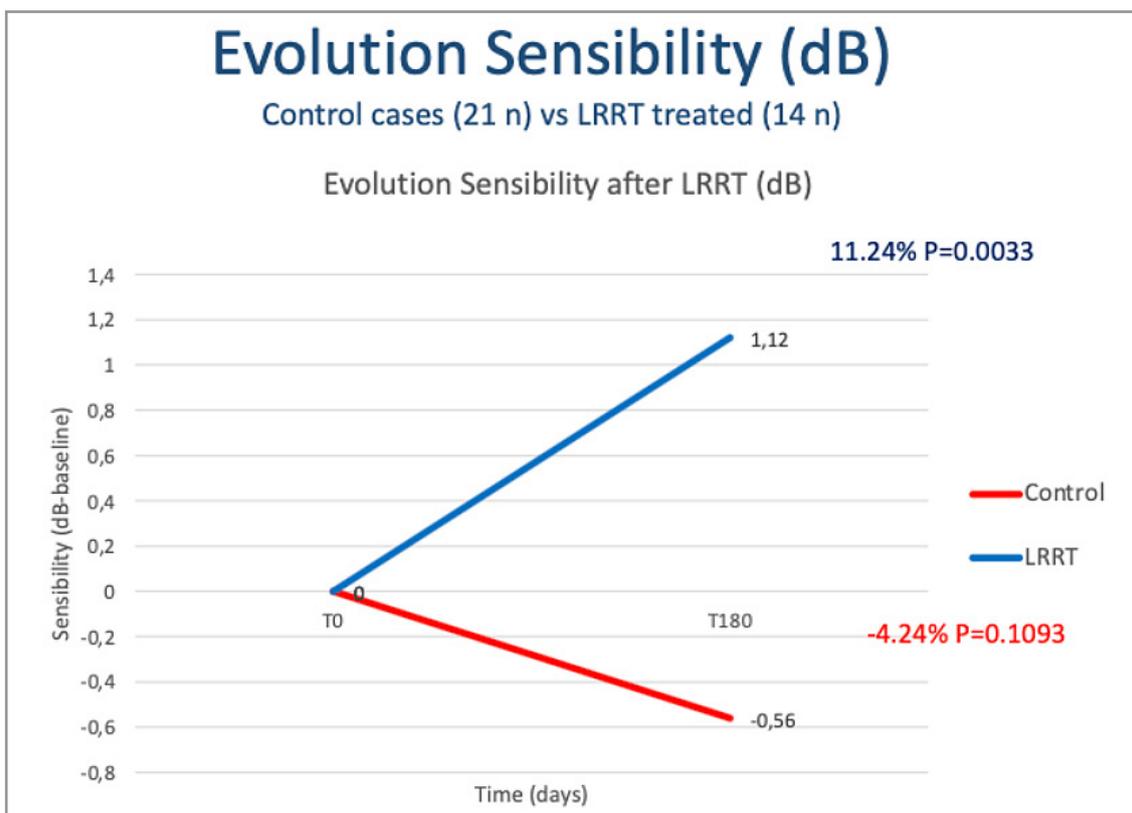


Figura 8 - il raffronto tra pazienti affetti da otticopatia glaucomatosa trattati o meno con innesto mesenchimale autologo secondo LRRT, dimostra la possibilità di un incremento significativo della sensibilità registrata con microperimetria a 6 mesi dall'intervento rispetto a quelli non trattati (Limoli et al., 2021).

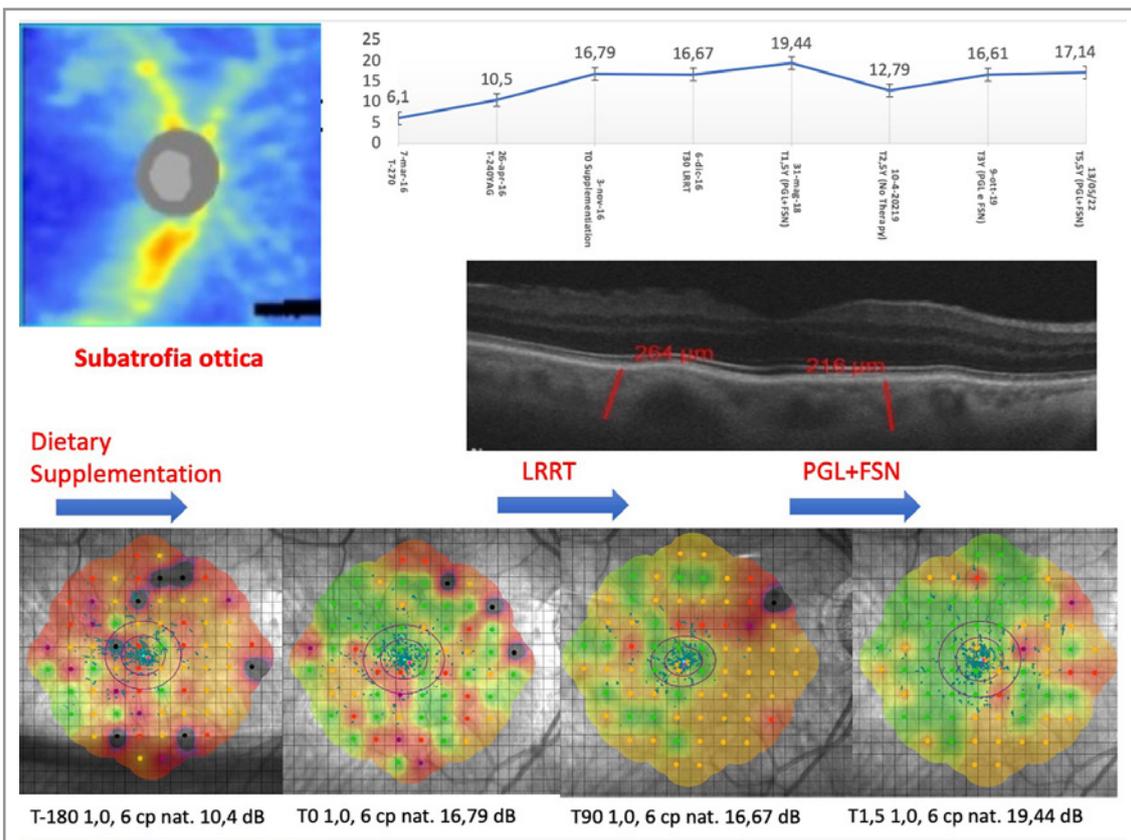


Figura 9 - Paziente maschio di 82 anni, monocolo funzionale e con vasculopatia diffusa. All'esame oftalmologico si evidenzia una subatrofia ottica su base vascolare con iniziali scotomi nell'area di Bjerrum e una riduzione generale della sensibilità rilevata con microperimetria pari a 10,4 dB, nonostante BCVA e capacità di lettura restino massimali. Prima viene applicata una terapia con dietary supplementation (DS) e neuromodulazione (FSN) che determina una consistente ripresa funzionale. Poi viene effettuato impianto di cellule mesenchimali autologhe. Il paziente effettua due cicli annui di neuromodulazione e una infiltrazione annua di secretoma piastrinico (Platelet Gel Loading o PGL) inserito nella tasca sclerale costruita per l'impianto iniziale. Evidenziamo una crescita della sensibilità ulteriore a 19,44 dB. Dopo un anno e mezzo dall'intervento il paziente interrompe le cure e registriamo un calo della sensibilità a 12,79 dB (vedi grafico in alto a dx). La ripresa del protocollo terapeutico ha permesso di rinforzare la sensibilità e stabilizzare BCVA e capacità di lettura, ancora a 88 anni. Immagine per gentile concessione di: P. Limoli - Centro Studi Ipvisione di Milano.

evince dai potenziali visivi evocati. Nella nostra esperienza, l'innesto di cellule mesenchimali autologhe per via sovracoroideale (LRRT), ha influenzato positivamente nel tempo le condizioni del nervo ottico, migliorando le performance visive del paziente (Öner, et al., 2019, Limoli et al., 2021) (Fig. 8, 9).

Retinite pigmentosa e LRRT

La dizione "retinite pigmentosa" racchiude una serie di quadri clinici sostenuti da un elevato numero di alterazioni genetiche che, da sole o in associazione, determinano un danno a livel-

lo dei processi molecolari necessari alla creazione, conservazione, utilizzo o recupero della rodopsina. La conseguenza diretta è la perdita progressiva e totale dei bastoncelli (Pagon, 1988; Hartong et al., 2006; Hamel, 2006). L'eziologia genetica della RP è alla base del danno e della successiva morte del bastoncello mentre la retina centrale, che contiene principalmente coni, rimane in condizioni relativamente buone fino alla fase avanzata della malattia. Questo determina la scarsa precocità diagnostica in questi pazienti che si accorgono della malattia spesso dopo la seconda o terza

decade di vita.

Tuttavia, le manifestazioni cliniche della RP non sono provocate solo dalla scomparsa dei bastoncelli ma anche dal coinvolgimento, sia pure in epoche successive, del sistema dei coni.

La perdita dei coni va oltre la genetica e coinvolge altri meccanismi biomolecolari, derivando da alterazioni dell'emodinamica, da effetti citotossici provocati dagli elevati livelli di ossigeno nella retina dopo la perdita dei bastoncelli, da compromessa risposta al maggiorato stress ossidativo, dall'assenza di specifici fattori di crescita prodotti dai bastoncelli.

Tuttavia, la complessità delle alterazioni mo-

lecolari evidenzia una serie di punti chiave potenzialmente sfruttabili da un punto di vista terapeutico al fine di rallentare o bloccare la progressione della malattia verso le sue fasi terminali, modulando il danno a carico dei bastoncelli e prevenendo o ritardando la morte dei coni (Otani et al., 2004; Liang et al., 2014; Guadagni et al., 2015).

L'applicazione precoce del secretoma mesenchimale mediato da cellule autologhe sembra influenzare positivamente, attraverso una migliore modulazione dell'ossidazione, dell'apoptosi e della para-infiammazione, l'evoluzione di tale grave ereditarietà (Öner, et al., 2016; Limoli, et al. 2019; 2020) (Fig. 10).

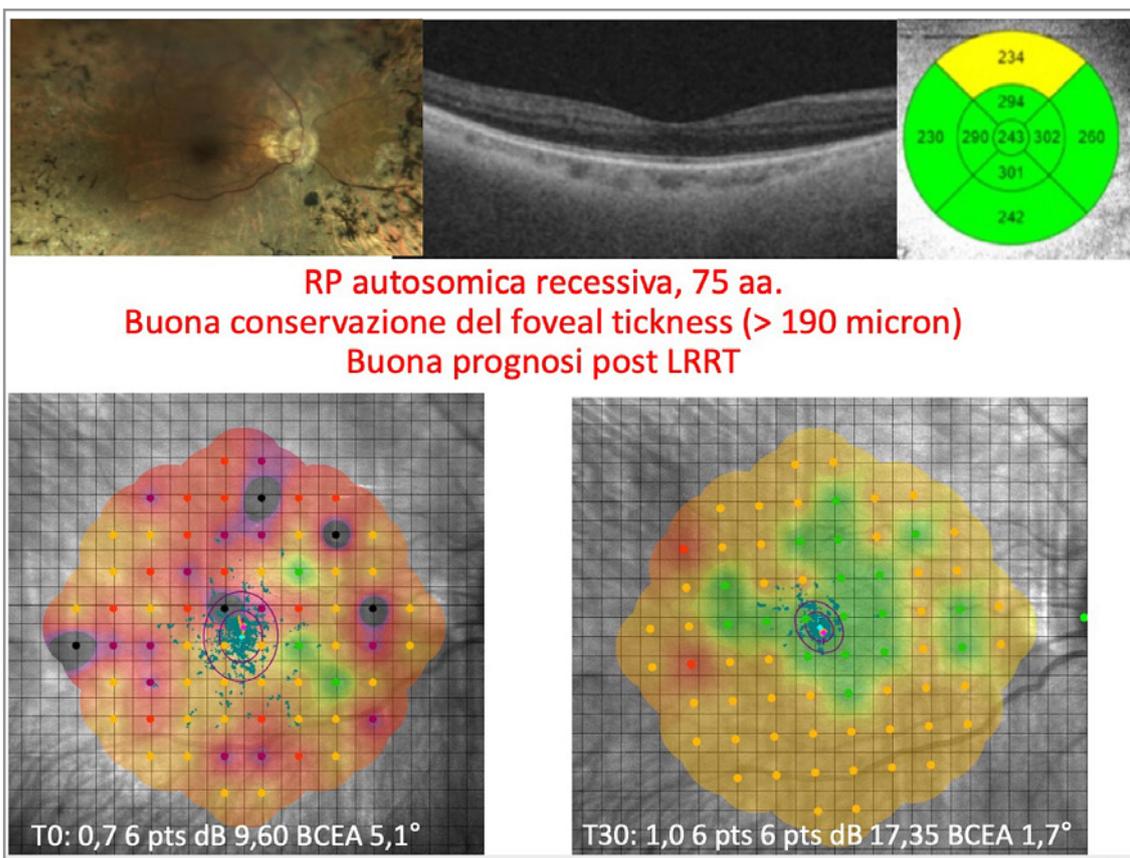
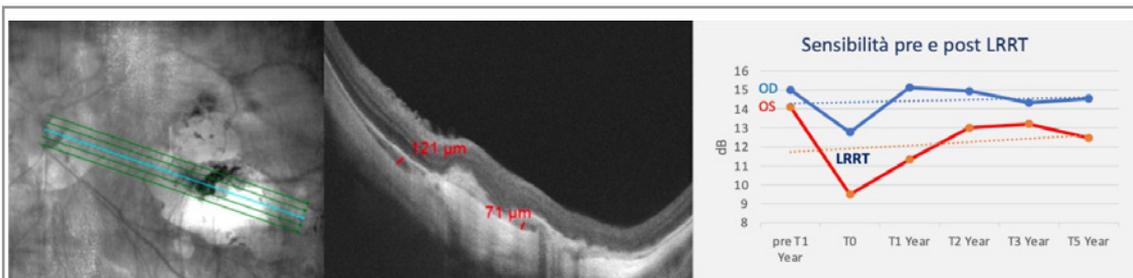


Figura 10 - Paziente di 75 anni con diagnosi di retinite pigmentosa autosomica recessiva. Nonostante un buon residuo visivo (7/10 e 6 pts) per una donna di 75 affetta da questa ereditarietà, la microperimetria appare piuttosto compromessa.

Tuttavia, l'OCT segnala un'ottima cellularità con spessori normali in ambito maculare, superiori a 190 micron. Viene eseguito innesto sovracoroideale di cellule mesenchimali autologhe con ripristino dei neuroni silenziosi e riattivazione metabolica maculare. La sensibilità e la fissazione appaiono quasi normali a 1 mese dal trattamento. Ricordiamo che il secretoma mesenchimale esprime la propria azione rigenerativa soprattutto su cellule residue ancora vitali. Immagine per gentile concessione di: P. Limoli - Centro Studi Ipovisione di Milano.



CRM + Esito MNV + Glaucoma 57 aa.

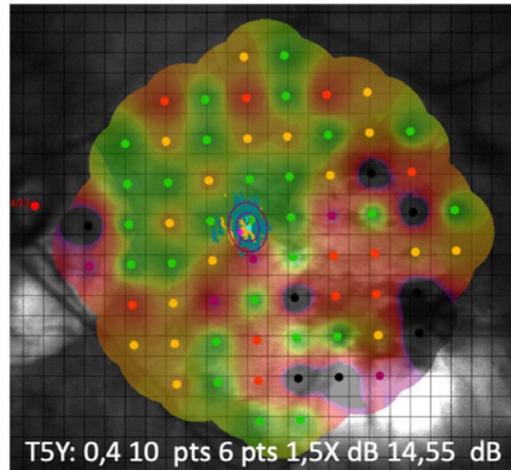
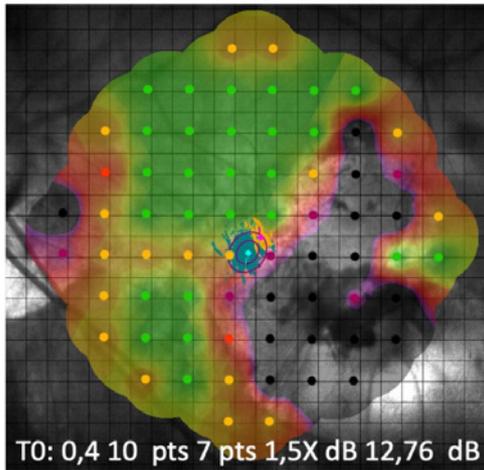


Figura 11 - Donna di 57 anni, medico, affetta da miopia elevata maggiore di 10 Diottrie, pseudofachica, capsulotomizzata, complicata da glaucoma cronico semplice ed episodi essudativi recidivanti tra il 2006 e il 2015 trattati ripetutamente sia con terapia fotodinamica che con terapia intravitreale antiVEGF alla ricomparsa dei fluidi. Il visus è molto compromesso in OD (0,2 e 26 cp) meno in OS (0,5 e 10 cp). La dottoressa segnala un peggioramento continuo della qualità e dell'acuità visiva. Viene prescritta una lieve ipercorrezione, supplementazione dietetica e prospettata la possibilità di impianto mesenchimale autologo a livello sovracoroideale (LRRT) che la dottoressa accetta dopo 1 anno dalla prima visita in seguito alla constatazione di un ulteriore aggravamento.

L'OCT (in alto a dx) evidenzia una marcata insufficienza coroideale, l'esito cicatriziale della/e precedente/i neovascolarizzazione/i, e uno stafiloma con papilla tiltata. L'obiettivo è di valorizzare il tessuto residuo e mantenerne la qualità nel tempo in modo da garantire alla paziente una migliore qualità della vita. In alto a destra viene riportato l'andamento della sensibilità dalla prima visita al quinto anno di terapia: si nota l'impatto positivo dell'intervento sulla sensibilità microperimetrica.

Miopia atrofica e LRRT

La miopia elevata comporta alterazioni degenerative a carico della retina quasi sempre con una forte componente atrofica.

Alla base esiste un'aberrazione del rimodelling sclerale che porta a diverse conseguenze sulla sclera: assottigliamento sclerale, perdita di tessuto sclerale, indebolimento delle proprietà meccaniche sclerali (McBrien and Gentle, 2003).

Il progressivo assottigliamento della sclera avviene a partenza dalle aree equatoriali con un

picco massimo al polo posteriore; alla lunga si verifica la formazione di uno sfiancamento sclerale o stafiloma posteriore (Ohno-Matsui, et al.; 2016).

Lo spessore coroideale in genere è sempre nettamente inferiore ai 250 micron riducendosi nei casi più gravi fino a 10 micron. Di conseguenza si altera il complesso PR/RPE /BrMb/CC (fotorecettore/Epitelio pigmentato/membrana di Bruch/coriocapillare).

Ovviamente nella miopia elevata, l'assottigliamento patologico della coroide contribuisce in

modo particolarmente determinante alla forte riduzione dell'acuità visiva (Shao, et al., 2014; Wang, et al., 2015).

La riduzione della componente trofica e le criticità anatomiche comportano apoptosi a carico delle cellule RPE, come dimostrato dalle basse concentrazioni di PEDF nelle miopie elevate (Ogata, et al.; 2005) nonché a carico dei fotorecettori e delle cellule ganglionari.

La soppressione dei VEGF endogeni riveste un effetto apoptotico nei confronti di cellule di Müller, fotorecettori e cellule amacrine (Saint-Geniez, et al., 2008).

Nella nostra esperienza, basata sulla somministrazione cellulo-mediata di secretoma mesenchimale, si è osservata un'azione neurotrofica su retine distrofiche affette da miopia elevata anche in presenza di esiti neovascolari o di otticopatie glaucomatose coesistenti (Fig. 11).

Quando intervenire con LRRT: aspetti prognostici e diagnostici avanzati

In generale la tecnica utilizzata per riparare una retina in sofferenza deve essere semplice, completamente priva di rischi, indolore, la sede di impianto non deve esporre la neuro-retina a rischi e complicanze, le cellule impiegate non devono esporre le cellule retiniche residue o la persona a ulteriori rischi, la retina oggetto del trattamento deve avere una significatività cellulare e non presentare condizioni essudative o acute in atto.

Le patologie oggetto di tale terapia, come abbiamo visto negli esempi precedentemente descritti, possono essere tutte quelle con evoluzione distrofico-infiammatoria o distrofica-atrofica.

Più in dettaglio, nell'approcciarci alle terapie cellulari dobbiamo innanzitutto rispondere ad una serie di domande in modo da poter fare la migliore valutazione possibile del caso.

Il paziente ripone molte aspettative circa la

propria prognosi visiva.

Quindi, sia pure con l'inevitabile margine di imprecisione, dobbiamo dare al paziente una reale prospettiva di miglioramento. Nel migliore dei casi si tratta di un incremento dei parametri funzionali: a volte solo per alcuni mesi o pochi anni; a volte il benessere retinico ottenuto prosegue per molti anni.

Altre volte, in presenza di patologie evolutive, può essere sufficiente una stabilizzazione per un dato periodo di tempo o semplicemente un rallentamento rispetto alla storia naturale della malattia (Nittala 2021).

Al fine di valutarne l'efficacia dei trattamenti basati sull'erogazione di secretoma mesenchimale cellulo-mediata è importante considerare alcuni elementi chiave:

1. *la tecnologia con cui realizziamo l'impianto e sede di impianto*
2. *la tipologia delle cellule utilizzate,*
3. *la patologia neuro-retinica,*
4. *il suo grado di evoluzione.*

1) Tecnologia e sede di impianto

La letteratura ha evidenziato come le cellule mesenchimali impiantate agiscano essenzialmente attraverso una azione biologica per via paracrina piuttosto che attraverso la sostituzione di cellule retiniche scomparse.

Per questo la tecnica e la via di somministrazione devono favorire la massima interazione tra il secretoma mesenchimale prodotto dall'impianto e le cellule della neuro-retina, nel rispetto dei punti chiave sopra elencati. Per raggiungere questo scopo sono stati esplorati diversi approcci inserendo queste cellule nello spazio sub-tenoniano, nello spazio intravitreale, in quello sottoretinico e in quello sovracoroideale.

La somministrazione sovracoroideale da noi

utilizzata richiede l'apertura di una tasca sclerale che, attraverso una sclerectomia profonda, esponga la superficie esterna dello strato corioideale su cui appoggiare le cellule da impiantare (Limoli Retinal Restoration Technique o LRRT) (Limoli, et al., 2016). La continuità delle strutture corioretiniche non viene interrotta in alcun modo e non abbiamo praticamente mai complicazioni retiniche (Öner and Sevim, 2017). La somministrazione sovra-corioideale con tale tecnica può prevenire le complicanze vitreoretiniche riportate dopo somministrazione intravitreale e sottoretinica (Öner, 2018).

LRRT si limita a creare una tasca tra sclera e corioide, che accoglie cellule mesenchimali autologhe, capaci di riversare nel flusso corioideale il secretoma mesenchimale prodotto. Il flusso corioideale lo distribuisce da lì a tutte le componenti retiniche. La corioide provvede già alla distribuzione di ossigeno e materiali nutrizionali per la retina e alla rimozione di prodotti catabolici. Noi sfruttiamo dunque una via fisiologica per distribuire il secretoma prodotto

L'impianto sovracorioideale di cellule mesenchimali derivate dal cordone ombelicale con tecnica LRRT (Kahraman and Öner, 2020), ha dimostrato di elevare nel tempo l'attività neuro-elettrica in pazienti con retinite pigmentosa. Gli autori hanno osservato i migliori risultati quando la terapia con MSC è eseguita in uno stadio in cui la maggior parte dei fotorecettori è ancora viva o presente.

Gli stessi autori (Kahraman, et al. 2021) hanno analizzato le performance visive a 5 anni dall'impianto sovracorioideale evidenziando un miglioramento dell'acuità visiva, un miglioramento del campo visivo e un miglioramento delle registrazioni mfERG. In alcuni occhi è stato dimostrato un ispessimento della corioide all'esame OCT. La nostra esperienza si basa su quest'ultima modalità di impianto che utilizza-

mo nel modo descritto da oltre dieci anni.

LRRT ci sembra interessante perché priva di complicanze di rilievo, pur richiedendo un intervento di circa 30 minuti. Il vantaggio ci sembra dato soprattutto dalla mancanza di interruzione della struttura corio-retinica, il che rende l'intervento praticabile su qualunque tipologia neuro-retinica.

2) Cellule utilizzate

Le cellule utilizzate sono totalmente autologhe, azzerando problemi etici e oncologici. Il loro costo, appartenendo tali cellule al paziente, è di fatto inconsistente, rendendo la procedura economicamente abbordabile.

Le cellule utilizzate sono, come abbiamo visto, capaci di influenzare l'ambiente retinico e la matrice extracellulare attraverso la secrezione di fattori di crescita o di microvescicole ricche di microRNA, mitocondri e altri fattori solubili. L'utilizzo riparativo degli impianti cellulari mesenchimali può essere fatto in qualunque momento dall'inizio della patologia neuro-retinica.

3) Patologie trattabili

In genere il nostro target è dato da tutte le patologie a carattere distrofico-atrofico, dove non ci siano aspetti acuti: tali patologie possono trarre giovamento dall'impianto cellulare mesenchimale. In genere, questa tecnica può essere usata con successo nelle dry AMD non avanzate, negli esiti relativamente recenti di neuriti ottiche, nelle otticopatie glaucomatose, nelle degenerazioni maculari di Stargardt, nelle retiniti pigmentose non terminali, nelle Cone dystrophy, nelle miopie degenerative.

4) Quando operare

Se accettiamo l'idea che l'azione esercitata dall'impianto cellulare si caratterizza nell'interazione tra le componenti bio-solubili del se-

Rod-cone ERG depending to Retinal Thickness

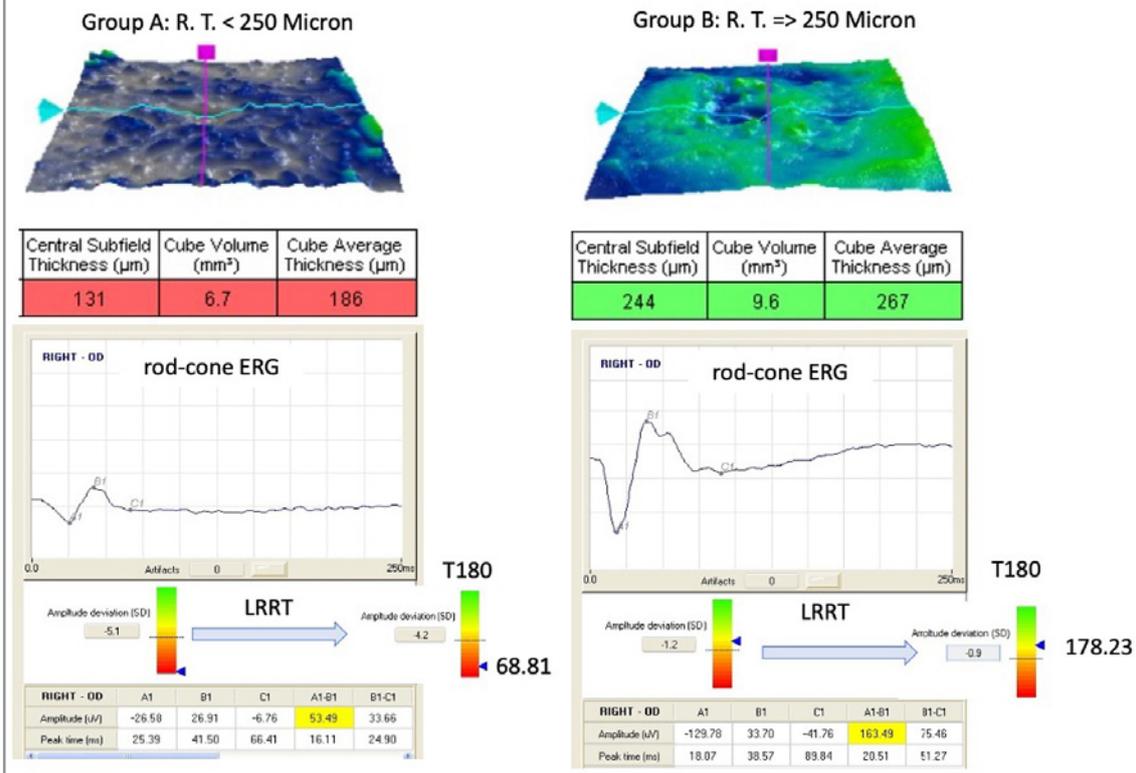


Figura 12 - la registrazione del rod-con ERG in una retina assottigliata dalla malattia (nella figura a sx) ha dei valori più bassi rispetto ad una retina più spessa (nella figura a dx) indicando un crollo dell'attività metabolica generale delle cellule retiniche dovuta all'evoluzione della patologia neuro-retinica. Abbiamo utilizzato un cut-off di 250 micron, quale spessore maculare medio nella dry AMD, in grado di evidenziare in modo indiretto il numero delle cellule residue e da qui valutare gli effetti della terapia cellulare sulla funzione visiva (Limoli et al., 2016).

cretoma prodotto e le cellule retiniche residue, più queste ultime sono numerose, maggiore sarà l'effetto esercitato (Fig. 12).

In precedenti pubblicazioni abbiamo visto come il numero delle cellule ottenibile in modo indiretto dagli spessori registrati con OCT, può rappresentare un parametro prognostico interessante. Quando lo spessore medio di una retina affetta da dry AMD è uguale o inferiore a 250 micron, a 6 mesi dall'intervento il paziente percepisce un miglioramento delle proprie capacità visive nel 26.3% se lo spessore medio è superiore a 250 micron, nel 73.7% (Limoli et al., 2016).

Se andiamo a verificare alcuni parametri funzionali il gruppo sotto i 250 micron evidenzia

un incremento della BCVA del 5,32% che, considerando il livello iniziale più scadente, non è a volte nemmeno percepibile dal paziente. Se però il paziente ha ancora una retina dallo spessore medio superiore ai 250 micron, l'incremento medio della BCVA è del 25,08%, con un sensibile incremento assoluto, considerando il miglior livello funzionale (Limoli et al., 2016) (Fig. 13).

Anche nella retinite pigmentosa osserviamo un comportamento simile. Questa volta abbiamo usato il foveal thickness per valutare la cellularità residua. In tale patologia il paziente arriva all'osservazione quasi sempre negli stadi medio-avanzati, quando lo stroma extra-foveale si è atrofizzato. Quindi le cellule residue

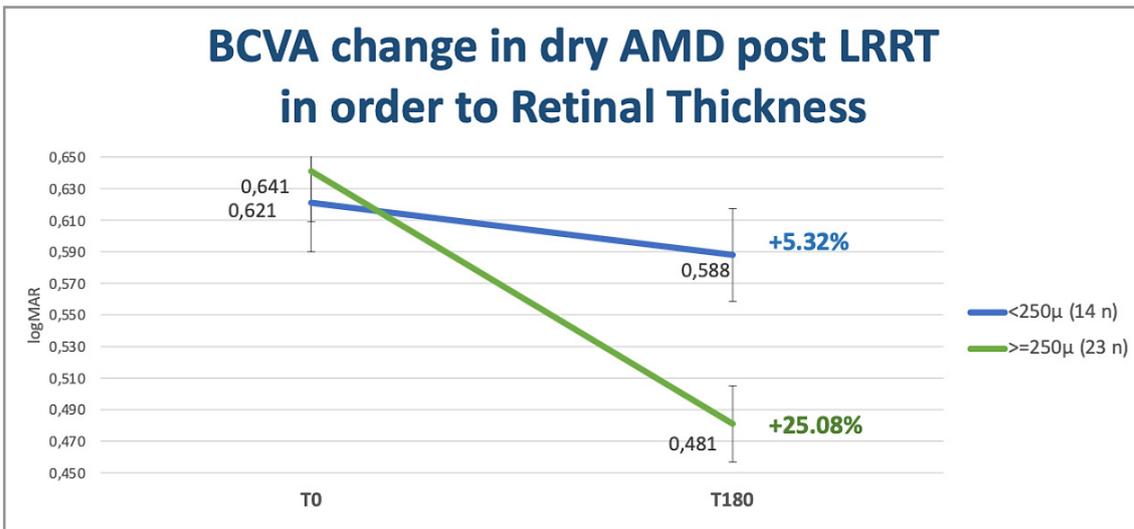


Figura 13 - Utilizzando come parametro funzionale la BCVA, osserviamo, a 6 mesi dall'impianto sovra-coroideale, un incremento maggiore nei pazienti dove la dry AMD mostra uno spessore medio dello stroma retinico superiore ai 250 micron (Limoli et al., 2016). Image courtesy of: P. Limoli – Centro Studi Ipvisione di Milano.

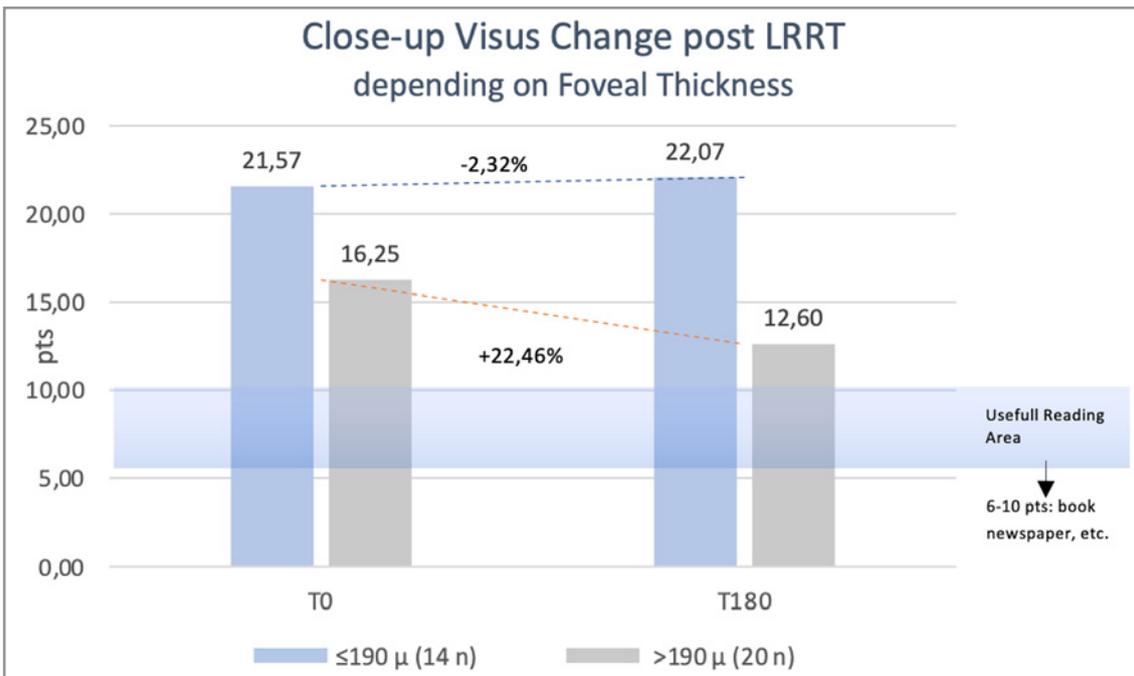


Figura 14 - Utilizzando come parametro funzionale la capacità di lettura espressa in corpi di stampa (pts), che esprime il livello della sensibilità dell'area foveale, osserviamo, a 6 mesi dall'impianto sovra-coroideale, un incremento maggiore nei pazienti dove la retinite pigmentosa lascia uno spessore foveale superiore ai 190 micron (Limoli et al., 2019, 2020).

sono concentrate nell'area foveale. Abbiamo scelto come cut-off uno spessore di 190 micron al di sopra del quale abbiamo considerato gli occhi come dotati di una cellularità accettabile, al di sotto gli occhi sono considerati come dotati di una cellularità più compromessa.

In tutti i casi dove lo spessore foveale è superiore abbiamo un incremento delle performance visive maggiore rispetto ai pazienti con uno spessore foveale medio uguale o inferiore ai 190 micron (Limoli et al., 2019, 2020) (Fig. 14). Dunque, al fine di contenere l'evoluzione della

patologia, è importante che l'input rigenerativo possa esplicitarsi prima del quadro finale di una data patologia, quando sono ancora presenti la maggior parte delle cellule target (Karl and Reh, 2010; Qin, et al.; 2021).

Conclusioni

Molti, dei principali opinion leaders del settore, ritengono che l'oftalmologia sarà l'area medica che risentirà maggiormente dell'impatto della medicina rigenerativa nei prossimi anni, e questo lo comprendiamo già adesso dal moltiplicarsi di pubblicazioni scientifiche sull'argomento.

Risultati promettenti derivati da modelli animali sono stati pubblicati nelle principali riviste accademiche, e diverse aziende stanno entrando in studi clinici mid-stage per diverse patologie degenerative a carico della macula, soprattutto quelle legate all'età.

Potenzialmente ogni tipo di patologia degenerativa presenta tale indicazione in uno stadio precoce della malattia, a prescindere dalla causa scatenante. Più nel dettaglio, il nostro target terapeutico è rappresentato da dry AMD, otticopatie (otticopatie subatrofiche, otticopatie glaucomatose, forme ischemiche), eredodistrofie retiniche (RP, Stargard, Cone dystrophy, ecc.), miopia degenerativa, retinopatia diabetica.

Possiamo proporre un trattamento cellulare a tutti i pazienti affetti da una patologia neuro-retinica non stabilizzata con le normali cure e la cui progressione rischia di creare una condizione di ipovisione più profonda fino alla cecità legale.

Nella nostra esperienza clinica, l'impianto sovracoroideale di cellule mesenchimali autologhe secondo la LRRT ha dimostrato il suo potenziale terapeutico, influenzando positivamente diversi parametri funzionali. Il contatto

diretto dell'autotrapianto con la coroide migliora l'incremento dei fattori bioattivi (citochine ed esosomi) prodotti dalle cellule mesenchimali nel flusso coroidale e quindi ne favorisce la diffusione attraverso il tessuto retinico e infine nel corpo vitreo.

Possiamo ottenere l'aumento della microcircolazione corioretinica e un maggior trofismo dei fotorecettori e delle cellule ganglionari direttamente, attraverso l'integrazione tra i fattori di crescita e i recettori di membrana, e indirettamente attraverso le interazioni con le cellule di Müller e del RPE,

È ragionevole ritenere che l'interazione tra secretoma mesenchimale e cellule retiniche possa portare a un miglioramento dei parametri funzionali in corso di patologie atrofiche retiniche, ma anche prevenire e/o ritardare la progressione di queste ultime.

I parametri funzionali sembrano migliorare maggiormente nei soggetti che hanno un maggior numero di cellule residue.

Indirettamente le condizioni trofiche dei fotorecettori o delle cellule ganglionari residue possono essere valutate attraverso l'analisi tomografica degli spessori retinici, utilizzabili come criterio prognostico al fine di prevedere la risposta terapeutica del trapianto di cellule LRRT.

Il riabilitatore della visione e il chirurgo oftalmico dovrebbero essere congiuntamente consapevoli della cellularità della retina, al fine di progettare un percorso terapeutico-riabilitativo efficace.

REFERENCES

1. Baddour JA, Sousounis K, Tsonis PA. (2012). Organ repair and regeneration: an overview. *Birth Defects Research*; 96(1):1-29. doi: 10.1002/bdrc.21006. Review. PMID: 22457174
2. Calkins, D.J. (2017). The challenge of regenerative therapies for the optic nerve in glaucoma. *Experimental Eye Research*; 157: 28–33. doi:10.1016/j.exer. 2017.01.007.
3. Chang, E.E.; Goldberg, J.L. (2012) Glaucoma 2.0: neuroprotection, neuroregeneration, neuroenhancement. *Ophthalmology* 119:979–986
4. Daftarian, N.; Kiani, S.; Zahabi, A. (2010). Regenerative therapy for retinal disorders. *J. Ophthalmic Vis. Res.* 5, 250-264.
5. Daneshmandi, L.; Shah, S., Jafari, T.; Bhattacharjee, M.; Momah, D.; Saveh-Shemshaki, N.; Lo, K.W.; Laurencin, C.T. (2020). Emergence of the Stem Cell Secretome in Regenerative Engineering. *Trends Biotechnol.* 8(12):1373-1384. doi: 10.1016/j.tibtech.2020.04.013. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32622558; PMCID: PMC7666064.
6. Ding, S.L.S.; Kumar, S.; and Mok, P.L. (2017). Cellular Reparative Mechanisms of Mesenchymal Stem Cells for Retinal Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*; 18, 1406; doi:10.3390/ijms18081406
7. El-Kadiry, A.E.; Rafei, M.; Shammaa, R. (2021). Cell Therapy: Types, Regulation, and Clinical Benefits. *Front Med (Lausanne)*;8:756029. doi: 10.3389/fmed.2021.756029. PMID: 34881261; PMCID: PMC8645794.
8. Gneccchi, M.; Danieli, P.; Malpasso, G.; Ciuffreda, M.C. (2016). Paracrine mechanisms of mesenchymal stem cells in tissue repair. *Methods Mol Biol.* 1416:123–146.
9. Guadagni, V.; Novelli, E.; and Strettoi, E. (2015). Environmental enrichment reduces photoreceptor degeneration and retinal inflammation in a mouse model of retinitis pigmentosa. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*; vol. 56, no. 7, pp. 4261–4261.
10. Guo, S.C.; Tao, S.C.; Yin, W.J.; Qi, X.; Yuan, T.; Zhang, C.Q. (2017). Exosomes derived from platelet-rich plasma promote the re-epithelization of chronic cutaneous wounds via activation of YAP in a diabetic rat model. *Theranostics*; 7(1): 81- 96.
11. Hamel, C. (2006). Retinitis pigmentosa. *Orphanet Journal of Rare Diseases*; 1: 40. Published online 2006 October 11. doi: 10.1186/1750-1172-1-40
12. Haque, N.; et al. (2018) Secretome: pharmaceuticals for cell-free regenerative therapy In *Stem Cell Drugs - a New Generation of Biopharmaceuticals*, pp. 17–35, Springer
13. Hartong, D.T.; Berson, L.; Dryja, T.P. (2006). Retinitis pigmentosa. *Lancet*; 368:1795–1809.
14. Hofer, H. R.; Tuan, R. S. (2016). Secreted trophic factors of mesenchymal stem cells support neurovascular and musculoskeletal therapies. *Stem Cell Research & Therapy*; 7(1),131.
15. Hu, Z.L.; Li, N.; Wei X, Tang L, Wang TH, Chen XM (2017). Neuroprotective effects of BDNF and GDNF in intravitreally transplanted mesenchymal stem cells after optic nerve crush in mice. *International Journal of Ophthalmology.* 10:35–42.
16. Huang, H.; Chen, L.; Sanberg, P. (2010). Cell Therapy: From Bench to Bedside Translation in CNS Neurorestoratology. *Era. Cell Med.* 1(1): 15–46.
17. Huang, H.; Young, W.; Chen, L.; et al. (2018). Clinical Cell Therapy Guidelines for Neurorestoration (IANR/CANR 2017). *Cell Transplant*;27(2):310-324. doi:10.1177/0963689717746999
18. Jones, M. K.; Lu, B.; Girman, S.; Wang, S. (2017). Cell-based therapeutic strategies for replacement and preservation in retinal degenerative diseases. *Progress in Retinal and Eye Research*, 58, 1-27.
19. Kahraman, N. S., & Öner, A. (2020). Umbilical cord derived mesenchymal stem cell implantation in retinitis pigmentosa: a 6-month follow-up results of a phase 3 trial. *International journal of ophthalmology*, 13(9), 1423–1429. <https://doi.org/10.18240/ijo.2020.09.14>
20. Kahraman, N.S.; Gonen, Z.B.; Sevim, D.G.; Öner, A. (2021). First Year Results of Suprachoroidal Adipose Tissue Derived Mesenchymal Stem Cell Implantation in Degenerative Macular Diseases. *Int J Stem Cells.* 2021 Feb 28;14(1):47-57. doi: 10.15283/ijsc20025. PMID: 33122468; PMCID: PMC7904524.
21. Karl, M.O.; Reh, T.A. (2010).Regenerative medicine for retinal diseases: activating the endogenous repair mechanisms. *Trends Mol Med.* 2010 April; 16(4): 193–202. Published online 2010 March 19. doi: 10.1016/j.molmed.2010.02.003
22. Kashani, A. H., Uang, J., Mert, M., Rahhal, F., Chan, C., Avery, R. L., Dugel, P., Chen, S., Lebkowski, J., Clegg, D. O., Hinton, D. R., & Humayun, M. S. (2020). Surgical Method for Implantation of a Biosynthetic Retinal Pigment Epithelium Monolayer for Geographic Atrophy: Experience from a Phase 1/2a Study. *Ophthalmology. Retina*, 4(3), 264–273. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2019.09.017>
23. Kim, K.S.; Park, J.M.; Kong, T.H.; Kim, C.; Bae, S.H.; Kim, H.W.; Moon, J. (2016). Retinal angiogenesis effects of TGF-β1 and paracrine factors secreted from human placental stem cells in response to a pathological environment. *Cell Transplantation*; 25, 1145–1157. [CrossRef] [PubMed]

24. Kusuma, G.D.; et al. (2017) Effect of the microenvironment on mesenchymal stem cell paracrine signaling: opportunities to engineer the therapeutic effect. *Stem Cells Dev.* 26, 617–631 [PubMed: 28186467]
25. Kyurkchiev, D.; Bochev, I.; Ivanova-Todorova, E.; Mourdjeva, M.; Oreshkova, T.; Belemezova, K.; Kyurkchiev, S. (2014). Secretion of immunoregulatory cytokines by mesenchymal stem cells. *World Journal of Stem Cells*, 6(5),552–570.
26. Lang, S.; Loibl, M.; Herrmann, M. (2018). Platelet-rich plasma in tissue engineering: hype and hope. *Eur Surg Res*; 59(3–4): 265–275.
27. Langmann, T. (2007). Microglia activation in retinal degeneration. *J Leukoc Biol* 81: 1345–1351
28. Li, X.; Zhao, S.; Wang, L. (2018). Therapeutic effect of adipose-derived stem cell transplantation on optic nerve injury in rats. *Molecular Medicine Reports*. 17:2529–2534.
29. Liang X.; Ding Y.; Zhang, Y.; Tse HF.; and Lian Q. (2014). Paracrine Mechanisms of Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy: Current Status and Perspective. *Cell Transplantation*, Vol. 23, 1045–1059. DOI: <http://dx.doi.org/10.3727/096368913X667709> E-ISSN 1555-3892 www.cognizantcommunication.com
30. Limoli, P.G., Limoli, C., Morales, M. U., & Vingolo, E. M. (2020). Mesenchymal stem cell surgery, rescue, and regeneration in retinitis pigmentosa: clinical and rehabilitative prognostic aspects. *Restorative neurology and neuroscience*, 38(3), 223–237. <https://doi.org/10.3233/RNN-190970>
31. Limoli, P.G., Limoli, C., Vingolo, E. M., Scalinci, S. Z., & Nebbioso, M. (2016). Cell surgery and growth factors in dry age-related macular degeneration: visual prognosis and morphological study. *Oncotarget*, 7(30), 46913–46923. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10442>
32. Limoli, P.G., Vingolo, E. M., Limoli, C., & Nebbioso, M. (2020). Antioxidant and Biological Properties of Mesenchymal Cells Used for Therapy in Retinitis Pigmentosa. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 9(10), 983. <https://doi.org/10.3390/antiox9100983>
33. Limoli, P.G., Vingolo, E. M., Limoli, C., Scalinci, S. Z., & Nebbioso, M. (2018). Regenerative Therapy by Suprachoroidal Cell Autograft in Dry Age-related Macular Degeneration: Preliminary In Vivo Report. *Journal of visualized experiments: JoVE*, (132), 56469. <https://doi.org/10.3791/56469>
34. Limoli, P.G., Vingolo, E.M., Morales, M.U., Nebbioso, M., Limoli, C. (2014). Preliminary Study on Electrophysiological Changes After Cellular Autograft in Age-Related Macular Degeneration. *Medicine*, 93(29), e355.
35. Limoli, P.G.; Limoli, C.; Morales, M.U.; Vingolo, E. M. (2020). Mesenchymal Stem Cell Surgery, rescue, and regeneration in retinitis pigmentosa: clinical and rehabilitative prognostic aspects. *Restorative Neurology and Neuroscience*. 2020;38(3):223-237. <https://doi.org/10.3233/RNN-190970>. PMID: 32310198; PMCID: PMC7504992.
36. Limoli, P.G.; Limoli, C.; Vingolo, E.M.; Franzone, F.; Nebbioso, M. (2021). Mesenchymal stem and non-stem cell surgery, rescue, and regeneration in glaucomatous optic neuropathy. *Stem Cell Research & Therapy* (2021) 12:275 <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02351-4>
37. Limoli, P.G.; Limoli, C.; Vingolo, E.M.; Scalinci, S.Z.; Nebbioso, M. (2016). Cell surgery and growth factors in dry age-related macular degeneration: visual prognosis and morphological study. *Oncotarget*, 7(30),46913-46923.
38. Limoli, P.G.; Vingolo, E.M.; Limoli, C.; Nebbioso, M. (2019). Stem Cell Surgery and Growth Factors in Retinitis Pigmentosa Patients: Pilot Study after Literature Review. *Biomedicine*; 7(4): 94. 30. doi: 10.3390/biomedicine7040094 PMCID: PMC6966474 PMID: 31801246
39. Lindroos, B.; Suuronen, R.; Miettinen, S. (2010). The Potential of Adipose Stem Cells in Regenerative Medicine. *Stem Cell Reviews and Reports*, 7, 269–291.
40. Lykov, A.P.; Poveschenko, O.V.; Surovtseva, M.A.; Stanishevskaya, O.M.; Chernykh, D.V.; Arbeneva, N.S.; Bratko, V.I. (2018). Autologous Plasma Enriched with Platelet Lysate for the Treatment of Idiopathic Age-Related Macular Degeneration: A Prospective Study. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*; 73(1):40–48.
41. Madrigal, M.; Rao, K.S., Riordan, N.H. (2014). A review of therapeutic effects of mesenchymal stem cell secretions and induction of secretory modification by different culture methods. *J Transl Med*; 12(1):260.
42. McBrien, N.A.; Gentle, A. (2003). Role of the sclera in the development and pathological complications of myopia. *Progress in Retinal and Eye Research*, 22 (3), 307–338.
43. mesenchymal stromal cell (msc)-derived small extracellular vesicles for therapeutic applications. *J Extracell Vesicles*; 8(1):1609206.
44. Mesentier-Louro, L.A.; Zaverucha-do-Valle, C.; Rosado-de-Castro, P.H.; Silva-Junior, A.J.; Pimentel-Coelho, P.M.; Mendez-Otero, R.; Santiago, M.F. (2016). Bone marrow derived cells as a therapeutic approach to optic nerve diseases. *Stem Cells International*. 2016:5078619. doi: 10.1155/2016/5078619.
45. Mok, P.L.; Leong, C.F.; Cheong, S.K. (2013). Cellular mechanisms of emerging applications of mesenchymal stem cells. *The Malaysian journal of pathology*; 35, 17–32. [PubMed]

46. Nittala, M. G., Uji, A., Velaga, S. B., Hariri, A. H., Naor, J., Birch, D. G., Spencer, R., Leng, T., Capela, A., Tsukamoto, A., Ip, M., & Sadda, S. R. (2021). Effect of Human Central Nervous System Stem Cell Subretinal Transplantation on Progression of Geographic Atrophy Secondary to Nonneovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology. Retina*, 5(1), 32–40. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2020.06.012>
47. Ogata, N., Imaizumi, M., Miyashiro, M., Arichi, M., Matsuoka, M., Ando, A., & Matsumura, M. (2005). Low levels of pigment epithelium-derived factor in highly myopic eyes with chorioretinal atrophy. *American journal of ophthalmology*, 140(5), 937–939. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.05.037>
48. Ohno-Matsui, K., Lai, T. Y., Lai, C. C., & Cheung, C. M. (2016). Updates of pathologic myopia. *Progress in retinal and eye research*, 52, 156–187. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2015.12.001>
49. Öner A., Gonen ZB, Sevim DG, Kahraman NS, and Unlu M. (2018b). Suprachoroidal Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cell Implantation in Patients with Dry-Type Age-Related Macular Degeneration and Stargardt's Macular Dystrophy: 6-Month Follow-Up Results of a Phase 2 Study. *CELLULAR REPROGRAMMING* Volume 20, Number 6, Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/cell.2018.0045
50. Öner A., Sevim DG. (2017). Complications of stem cell-based therapies in retinal diseases, *Stem Cell Res Open Lib*, 1(1): 1-7.
51. Öner, A. (2018). Stem Cell Treatment in Retinal Diseases: Recent Developments. *Turkish journal of ophthalmology*, 48(1), 33–38. <https://doi.org/10.4274/tjo.89972>
52. Öner, A., (2018). Stem Cell Treatment in Retinal Diseases: Recent Developments. *Turkish Journal of Ophthalmology*, 48(1), 33-38
53. Öner, A., Gonen, Z. B., Sevim, D. G., Sinim Kahraman, N., & Unlu, M. (2019). Six-month results of suprachoroidal adipose tissue-derived mesenchymal stem cell implantation in patients with optic atrophy: a phase 1/2 study. *International ophthalmology*, 39(12), 2913–2922. <https://doi.org/10.1007/s10792-019-01141-5>
54. Öner, A.; Gonen, Z.B.; Sinim, N.; Cetin, M.; Ozkul, Y. (2016). Subretinal adipose tissue-derived mesenchymal stem cell implantation in advanced stage retinitis pigmentosa: a phase I clinical safety study. *Stem cell research & therapy*, 7(1), 178. <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0432-y>
55. Osborne, A.; Sanderson, J.; and Martin, K.R. (2018). Neuroprotective Effects of Human Mesenchymal Stem Cells and Platelet-Derived Growth Factor on Human Retinal Ganglion Cells. *Stem Cells*. 36(1): 65–78. doi: 10.1002/stem.2722.
56. Otani, A.; et al. (2004). Rescue of retinal degeneration by intravitreally injected adult bone marrow-derived lineage-negative hematopoietic stem cells. *Journal of Clinical Investigation*; 114:765–774. doi:10.1172/JCI200421686. [PMC free article] [PubMed]
57. Pagon, R.A. (1988). Retinitis pigmentosa. *Survey of Ophthalmology*; 33, 137–177.
58. Park, S. S., Bauer, G., Abedi, M., Pontow, S., Panorgias, A., Jonnal, R., Zawadzki, R. J., Werner, J. S., & Nolta, J. (2014). Intravitreal autologous bone marrow CD34+ cell therapy for ischemic and degenerative retinal disorders: preliminary phase 1 clinical trial findings. *Investigative ophthalmology & visual science*, 56(1), 81–89. <https://doi.org/10.1167/iops.14-15415>
59. Punzo, C.; Xiong, W.; & Cepko, C.L. (2012). Loss of daylight vision in retinal degeneration: are oxidative stress and metabolic dysregulation to blame? *The Journal of biological chemistry*, 287(3), 1642–1648. <https://doi.org/10.1074/jbc.R111.304428>
60. Qin, S., Dong, N., Yang, M., Wang, J., Feng, X., & Wang, Y. (2021). Complement Inhibitors in Age-Related Macular Degeneration: A Potential Therapeutic Option. *Journal of immunology research*, 2021, 9945725. <https://doi.org/10.1155/2021/9945725>
61. Qureshi, A.H.; Chaoji, V.; Maignel, D.; Faridi, M.H.; Barth, C.J.; Salem, S.M.; Singhal, M.; Stoub, D.; Krastins, B.; Ogihara, M.; Zaki, M.J.; Gupta, V. (2009). Proteomic and phospho-proteomic profile of human platelets in basal, resting state: insights into integrin signaling. *PLoS One*, 22(6), 490–495.
62. Romanov, Y. A.; Darevskaya, A. N.; Merzlikina, N. V.; Buravkova, L. B. (2005). Mesenchymal Stem cells from Human Bone Marrow and Adipose Tissue: Isolation, Characterization, and Differentiation Potentialities. *Cell Technologies in Biology and Medicine*, 3,158-163.
63. Saint-Geniez, M.; Maharaj, A. S.; Walshe, T. E.; Tucker, B. A.; Sekiyama, E.; Kurihara, T.; Darland, D. C.; Young, M. J.; & D'Amore, P. A. (2008). Endogenous VEGF is required for visual function: evidence for a survival role on müller
64. Schwartz, S. D., Regillo, C. D., Lam, B. L., Elliott, D., Rosenfeld, P. J., Gregori, N. Z., Hubschman, J. P., Davis, J. L., Heilwell, G., Sporn, M., Maguire, J., Gay, R., Bateman, J., Ostrick, R. M., Morris, D., Vincent, M., Anglade, E., Del Priore, L. V., & Lanza, R. (2015). Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies. *Lancet (London, England)*, 385(9967), 509–516. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61376-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61376-3)

65. Shao, L.; Xu, L.; Wei, W.B.; Chen, C.X.; Du, K.F.; Li, X.P.; Yang, M.; Wang, Y.X., You, Q.S.; Jonas, J.B. (2014) Visual acuity and subfoveal choroidal thickness: the Beijing Eye Study. *Am J Ophthalmol.* 2014 Oct;158(4):702-709.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2014.05.023. Epub 2014 May 27. PMID: 24878308.
66. Singh, M. S., Park, S. S., Albin, T. A., Canto-Soler, M. V., Klassen, H., MacLaren, R. E., Takahashi, M., Nagiel, A., Schwartz, S. D., & Bharti, K. (2020). Retinal stem cell transplantation: Balancing safety and potential. *Progress in retinal and eye research*, 75, 100779. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2019.100779>
67. Sluch, V.M.; Zack, D.J. (2014) Stem cells, retinal ganglion cells and glaucoma. *Developments in Ophthalmology*; 53:111–12.
68. Takahashi, K.; Yamanaka, S. (2013). Induced pluripotent stem cells in medicine and biology. *Development*, 140, 2457–2461.
69. Tao, S.C.; Yuan, T.; Rui, B.Y.; Zhu, Z.Z.; Guo, S.C.; Zhang, C.Q. (2017). Exosomes derived from human platelet-rich plasma prevent apoptosis induced by glucocorticoid-associated endoplasmic reticulum stress in rat osteonecrosis of the femoral head via the Akt/Bad/Bcl-2 signal pathway. *Theranostics*. 2017; 7(3): 733- 750.
70. Torreggiani, E.; Perut, F.; Roncuzzi, L.; Zini, N.; Baglio, S.R.; Baldini, N. (2014). Exosomes: novel effectors of human platelet lysate activity. *Eur Cells Mater*; 28: 137- 151; discussion 151.
71. Tran, C.; Damaser, M.S. (2015). Stem cells as drug delivery methods: application of stem cell secretome for regeneration. *Adv. Drug Deliv. Rev* 82, 1–11 [PubMed: 25451858]
72. Van Pham, P.; et al. (2018) Evolution of stem cell products in medicine: future of off-the-shelf products In *Stem Cell Drugs - a New Generation of Biopharmaceuticals*, pp. 93–118, Springer
73. Wang, L.J.; Liu, L.P.; Gu, X.L.; Wang, M.; Liu, L.M. (2018). Implantation of adipose-derived stem cells cures the optic nerve injury on rats through inhibiting the expression of inflammation factors in the TLR4 signaling pathway. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 22:1196–1202.
74. Wang, S.; Wang, Y.; Gao, X.; et al. (2015). Choroidal thickness and high myopia: a cross-sectional study and meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 15, 70. <https://doi.org/10.1186/s12886-015-0059-2>
75. Witwer, K.W.; Van Balkom, B.W.M.; Bruno, S.; Choo, A.; Dominici, M.; Gimona, M.; Hill, A.F.; De Kleijn, D.; Koh, M.; Lai, R.C.; Mitsialis, S.A.; et al. (2019). Defining Fleckenstein, M., Keenan, T., Guymer, R. H., Chakravarthy, U., Schmitz-Valckenberg, S., Klaver, C. C., Wong, W. T., & Chew, E. Y. (2021). Age-related macular degeneration. *Nature reviews. Disease primers*, 7(1), 31. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00265-2>
76. Wong, S.P., Rowley, J.E., Redpath, A.N., Tilman, J.D., Fellous, T.G., Johnson, J.R. (2015). Pericytes, mesenchymal stem cells and their contributions to tissue repair. *Pharmacol Ther*; 151:107–120.
77. Yafai, Y.; Iandiev, I.; Lange, J.; Yang, X. M.; Wiedemann, P., Bringmann, A., & Eichler, W. (2013). Basic fibroblast growth factor contributes to a shift in the angioregulatory activity of retinal glial (Müller) cells. *PloS one*, 8(7), e68773.
78. Zarbin, M. (2016). Cell-based therapy for degenerative retinal disease. *Trends in Molecular Medicine*, 22,115–34. 10.1016/j.molmed.2015.12.007.
79. Zhao, P.T.; Zhang, L.J.; Shao, H.; Bai, L.L.; Yu, B.; Su, C.; Dong, L.J.; Liu, X.; Li, X.R.; Zhang, X.M. (2016). Therapeutic effects of mesenchymal stem cells administered at later phase of recurrent experimental autoimmune uveitis. *International Journal of Ophthalmology*; 9(10):1381-1389.
80. Zhou, Y.; et al. (2019) The immunomodulatory functions of mesenchymal stromal/stem cells mediated via paracrine activity. *J. Clin. Med* 8, 1025



Marco Lupidi^{1-2*}, Luca Danieli^{1*}, Daniela Fruttini³, Michele Nicolai¹, Nicola Lassandro¹, Francesca Viti¹, Cesare Mariotti¹

¹ Eye Clinic, Department of Experimental and Clinical Medicine, Polytechnic University of Marche, Ancona

² Fondazione Italiana Macula ETS, Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili (DINOEMI), University Eye Clinic, Genova

³ Department of Medicine and Surgery, University of Perugia, S. Maria della Misericordia Hospital, Perugia

* equal contribution to the study

Attualità nello screening della retinopatia diabetica: studio pilota con algoritmo di intelligenza artificiale

ABSTRACT

Introduzione: La Retinopatia Diabetica (RD) rappresenta la principale causa di compromissione visiva nella popolazione in età lavorativa. Uno screening efficace di tale patologia può prevenire le sue complicanze più severe. Attualmente si stanno affermando nuove metodiche di screening che prevedono l'utilizzo di fundus camera portatili e di algoritmi di intelligenza artificiale. In questo articolo riportiamo la nostra esperienza clinica con la fundus camera portatile non miotrica Aurora (Optomed, Oulu, Finlandia) ed il suo algoritmo di IA associato.

Materiali e Metodi: Studio osservazionale, prospettico che include 128 occhi di 128 pazienti arruolati consecutivamente. Il campione comprende sia pazienti diabetici che pazienti sani. Ogni soggetto è stato sottoposto ad una retinografia di 50° senza l'ausilio di miotrici, centrata sulla macula che è stata analizzata con l'algoritmo di intelligenza artificiale. Successivamente, dopo miotriasi farmacologica, ogni paziente è stato sottoposto ad esame del fundus oculi da parte di uno specialista retinologo. Si sono infine comparati i risultati tra questa ultima osservazione e quanto rilevato dall'algoritmo di intelligenza artificiale.

Risultati: Tra i pazienti con RD l'algoritmo di IA ha rilevato segni di RD in 60 dei 63 soggetti affetti e non ha riscontrato segni di RD in 62 su 65 pazienti senza segni di RD. La sensibilità dell'algoritmo di IA è risultata essere del 95.24% e la specificità del 95.38%.

Conclusioni: La Fundus Camera Aurora ed il suo algoritmo di IA integrato possono considerarsi uno strumento affidabile nell'identificare la presenza di segni di RD e possono essere impiegati come promettente risorsa nelle campagne di screening.

Key Words: Retinopatia diabetica, intelligenza artificiale, screening.

Introduzione

La Retinopatia Diabetica (RD) rappresenta la complicanza oculare più frequente e temibile del Diabete Mellito (DM) di tipo 1 e 2 e costitui-

sce la principale causa di cecità tra gli adulti in età lavorativa (20 – 74 anni)¹.

Nel mondo moderno, nella misura in cui cresce e si diffonde il benessere economico legato

in sostanziale istanza ad uno stile di vita occidentale, si sta verificando una vera e propria “epidemia” di Diabete Mellito² ed in Europa il numero di persone affette da patologie oculari legate al diabete è destinato a passare dai 6.4 milioni del 2019 agli 8.6 milioni attesi per il 2050³. In questo contesto un tempestivo riconoscimento dei pazienti affetti da RD, in generale, e da quelle forme avanzate considerate “sight-threatening” in particolare, ed il loro invio presso centri oftalmologici, risultano fondamentali per una corretta gestione di tale patologia e per evitare ai pazienti le sequele più invalidanti della stessa.

Al tempo stesso, di fronte all’atteso aumento di pazienti affetti da DM, risulta impensabile che tutti vengano presi in carico dai reparti di Oculistica senza che vi sia un efficace procedura di screening nel territorio in grado di individuare chi necessiti prima di altri di una valutazione specialistica.

Ecco, dunque, che parlare di strategie di screening per la RD e di come queste si stiano trasformando, anche grazie alle nuove tecnologie, risulta di estrema attualità per chi quotidianamente tratta questa patologia.

Il continuo sviluppo di nuove tecnologie, spinto in questi ultimi anni anche dagli eventi pandemici legati alla diffusione del SarsCOV2 con le conseguenti problematiche assistenziali, ha permesso di sviluppare modelli di fundus camera portatili che aprono nuove prospettive nella gestione delle patologie retiniche, in modo particolare per quelle più diffuse come la RD. Tali dispositivi possono essere collegati a reti di telemedicina, oppure, tramite servizi “in cloud”, ad algoritmi di Intelligenza Artificiale (IA) in grado di distinguere retinografie normali da quelle patologiche⁴.

La nostra esperienza clinica ci ha portato a testare la fundus camera portatile non-midriatica

Aurora (Optomed, Oulu, Finlandia) ed il suo algoritmo di IA integrato in uno studio pilota su pazienti affetti da DM.

Materiali e metodi

Lo studio pilota condotto è di tipo osservazionale prospettico con arruolamento consecutivo, in osservanza dei postulati della Dichiarazione di Helsinki. Sono stati arruolati pazienti affetti da DM sia di tipo 1 che di tipo 2, afferenti al servizio di Retina Medica della SOD di Clinica Oculistica dell’Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona tra Gennaio 2022 e Febbraio 2022. I criteri di esclusione sono stati: età inferiore ai 18 anni, opacità dei mezzi diottrici clinicamente significativa, storia di patologie oculari che potessero alterare la morfologia retinica.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti, dopo una sosta di qualche minuto in una stanza buia, a retinografia centrata sulla macula con la fundus camera Optomed Aurora (Fig. 1).



Figura 1 - Acquisizione delle immagini con Optomed Aurora

Questa fundus camera permette di ottenere immagini di 50° di ampiezza ad alta risoluzione (Fig. 2), la camera presenta la possibilità di utilizzare un fuoco ed un'esposizione luminosa manuale, oppure automatiche; per la nostra indagine abbiamo scelto di utilizzare entrambe le modalità secondo l'opzione automatica. In seguito all'acquisizione del dato, le immagini sono state inviate tramite cloud per la valutazione secondo l'algoritmo di IA.



Figura 2 - Esempio di retinografia ottenuta con Optomed Aurora

I pazienti proseguivano poi il loro iter diagnostico con una valutazione oftalmologica completa che comprendeva la valutazione in biomicroscopia del fundus oculi in cieco da parte di un retinologo esperto e classificati in pazienti con e senza RD.

I risultati ottenuti dall'analisi clinica, considerato il nostro gold-standard, e da quella mediante intelligenza artificiale sono quindi stati confrontati.

Risultati

Sono stati analizzati 128 occhi di 128 pazienti, l'età media era 60 (\pm 15) anni. L'esame clinico ha individuato 63 pazienti affetti da retinopatia diabetica e 65 pazienti che non presentavano segni di tale patologia.

L'algoritmo di IA collegato alla fundus camera Optomed Aurora ha identificato la retinopatia diabetica in 60 pazienti dei 63 effettivamente affetti e ha diagnosticato come sani 62 dei 65 pazienti sani. La sensibilità dell'algoritmo risulta quindi del 95.24% e la sua specificità del 95.38%.

Discussione e conclusioni

Secondo le più recenti linee guida dell'International Council of Ophthalmology⁵, una procedura di screening oftalmologico risulta indicata nei pazienti diabetici entro 5 anni dall'esordio della malattia in caso di DM1, al momento stesso della diagnosi in caso di DM2 ed in tutte le donne con pregressa diagnosi di DM che desiderino programmare una gravidanza o comunque entro il primo trimestre della stessa con successivi controlli fino ad un anno nel post partum; in tutti i casi soprariportati i successivi screening vanno cadenzati a seconda del quadro di primo riscontro su indicazione dello specialista.

Lo screening deve prevedere un'analisi del fondo oculare mediante biomicroscopia oppure attraverso la valutazione di fotografie del fundus oculi con esame diretto delle stesse o tramite sistemi integrati di telemedicina. In particolare, l'analisi di foto del fondo a colori ha dimostrato una sensibilità comparabile ed in alcuni casi superiore alla biomicroscopia⁶ e, se inizialmente il classico protocollo di ac-

quisizione delle sette retinografie di 30° secondo lo schema proposto dallo studio Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) poteva risultare dispendioso in termini di tempo, più recenti studi hanno dimostrato come protocolli più snelli, composti da tre o una sola retinografia con ampiezza di almeno 45°, possono essere parimenti validi nelle procedure di screening⁷.

Tradizionalmente la produzione di materiale fotografico per le procedure di screening era condotta con delle fundus camera da tavolo (o tabletop).

Questa opzione, seppur precisa e sicuramente più rapida sia per il medico che per il paziente rispetto al tradizionale esame in biomicroscopia, è parimenti gravata da difficoltà logistiche: questi strumenti sono infatti solitamente voluminosi e raramente il loro utilizzo può essere pensato al di fuori di un contesto ospedaliero. Una fundus camera portatile, al contrario, a differenza dei tradizionali modelli tabletop, grazie ad una maggiore maneggevolezza e ad un minor ingombro, rende possibile l'utilizzo della stessa in contesti extra ospedalieri o per campagne di prevenzione itineranti, ampliando molto il potenziale bacino di utenza dei futuri programmi di screening.

In modo particolare, recenti studi condotti proprio sulla fundus camera utilizzata nel nostro studio, hanno dimostrato come le immagini ottenute mediante questo dispositivo producano risultati del tutto comparabili a quelli ottenuti con metodiche di imaging tradizionale, sia per quanto riguarda l'individuazione di segni di RD, l'eventuale stadiazione delle lesioni ed il riconoscimento della presenza di edema maculare diabetico⁸⁻⁹, anche se questi risultati, secondo una recente pubblicazione, rimangono non omogenei per tutti i modelli di telecamere ed inoltre queste avrebbero una specificità infe-

riore al 95% nell'identificazione delle forme sight threatening. Nonostante ciò, anche questi ultimi autori riconoscono una performance parimenti soddisfacente a questo nuovo tipo di fundus camera caldeggiandone l'utilizzo in contesti dove l'esame retinico tradizionale risulta meno pratico¹⁰.

Parallelamente allo sviluppo di strumentazioni più maneggevoli, negli ultimi decenni si è sempre più cercato di implementare algoritmi di Intelligenza Artificiale (IA) per individuare la RD dalle retinografie al fine di aumentare l'efficienza, la riproducibilità e l'estensione dei programmi di screening.

In modo particolare si è iniziato sfruttando le metodiche del cosiddetto Machine Learning (ML), una tecnologia che permette di riconoscere dalle immagini delle caratteristiche o dei pattern che sono prima stati singolarmente e manualmente inseriti da un gruppo di esperti. Tuttavia, questi algoritmi, sebbene mantengano il merito di aver fatto da apripista, non hanno mai raggiunto livelli soddisfacenti circa la specificità con cui indentificavano i segni di retinopatia diabetica, oltre a risultare particolarmente indaginosi nella fase di sviluppo¹¹⁻¹². Recentemente invece, la tecnologia del Deep Learning (DL), che costituisce una branca del ML ed una sua naturale evoluzione, ha rivoluzionato il panorama degli algoritmi di intelligenza artificiale nelle metodiche di screening. Il DL, impiegato anche dall'algoritmo utilizzato in questo studio, permette agli algoritmi di formarsi attraverso una estesa funzione matematica con milioni di parametri su un largo numero di dati; questa funzione ricalca la struttura delle reti neurali e prende il nome di Convolutional Neural Network (CNN).

Le CNN si ispirano dunque alla capacità del nostro cervello di apprendere a riconoscere pattern visivi complessi variando la forza delle

connessioni sinaptiche tra neuroni.

Come le reti neurali, anche le CNN usano vari livelli intermedi di “neuroni artificiali” tra il segnale in entrata e quello in uscita e, come il cervello umano sono in grado di apprendere ad identificare una serie di caratteristiche sempre più complesse.

La differenza principale tra ML e DL risulta quindi nel fatto che nel ML le caratteristiche da evidenziare nell’analisi delle immagini devono essere estratte manualmente da esperti prima di essere inserite nell’algoritmo ML, mentre nel DL le caratteristiche sono apprese automaticamente dalle reti neurali durante la fase di feature extraction e vengono poi utilizzate nella fase di classificazione e analisi. Nel DL non si necessita quindi di specificare delle particolari lesioni associate a patologia e questa fase, fondamentale nei processi di ML, viene saltata¹³. Svariati algoritmi sono stati testati nel tempo in diversi contesti, anche se solamente l’algoritmo IDx-DR risulta aver ricevuto l’approvazione da parte della Food and Drug Administration (FDA).

Le prime versioni, basate sul ML, dell’IDx-DR erano state incluse nell’Iowa Detection Programme (IDP) e comprendevano algoritmi in grado di riconoscere emorragie, essudati duri, essudati cotonosi e neovascolarizzazioni; in seguito un confronto tra questa versione dell’algoritmo e dei graders esperti sulle immagini contenute nel dataset Messidor 2 (1748 occhi di 874 pazienti) aveva rivelato una sensibilità del 96.8% ed una specificità del 59,4%¹⁴. Una successiva versione dell’IDx-DR è stata integrata con caratteristiche proprie del DL e sempre confrontata, in uno studio simile al precedente, sulle immagini del Messidor 2. Questa seconda versione dell’IDx-DR manteneva l’alta sensibilità della versione precedente (96.8%), ma aumentava considerevolmente la

specificità fino all’87% evidenziando in modo sostanziale la superiorità delle metodiche di DL¹⁵. Secondo i dati di registrazione all’FDA, l’IDx-DR lavora in combinazione con la fundus camera non midriatica tabletop Topcon NW400 e prevede l’acquisizione di due retinografie, una centrata sulla macula ed una sul nervo ottico¹⁶. Nel nostro studio pilota abbiamo voluto simulare il più possibile un contesto extra-ospedaliero, per questo motivo le fotografie del fundus oculi sono state ottenute in modalità autofocus, con adattamento automatico dell’esposizione luminosa e quando ai pazienti non erano ancora state instillate delle gocce di midriatico, inoltre la nostra valutazione si è basata solo sul criterio di presenza o assenza di segni di RD, anche se l’algoritmo stesso fornisce anche un grading della RD.

I risultati sono apparsi più che incoraggianti, dato che sia la sensibilità che la specificità dell’algoritmo risultano confrontabili a quelli ottenuti dall’unico algoritmo registrato alla FDA. Inoltre, anche se la sensibilità risulta leggermente inferiore a quella di IDx-DR, questi valori vanno pensati, nel nostro caso, come non sostitutivi di una valutazione oftalmologica.

A nostro parere, infatti, queste metodiche di IA, non potranno mai sostituire in tutto il valore di una valutazione oftalmologica, ma trovano il giusto spazio se contestualizzate nel territorio, proprio per aiutare i colleghi non oftalmologi a riferire a centri di secondo livello i pazienti più problematici evitando che questi si vedano costretti alle lunghe attese che il collo di bottiglia costituito dalla valutazione di tutti i pazienti con diabete mellito inevitabilmente costituisce.

Anche se incoraggianti, i risultati del nostro studio meritano un maggior approfondimento in lavori che tengano in considerazione un campione più numeroso e che tengano conto

non solo del confronto con la biomicroscopia, ma anche con l'analisi eseguita tramite schermi ad alta risoluzione delle immagini ottenute da parte di graders esperti.

In conclusione, di fronte al preoccupante aumento epidemiologico dei casi di diabete e conseguentemente di RD, risulta fondamentale che la ricerca clinica attinga alle nuove tecnologie per una gestione ottimale del paziente

con retinopatia diabetica. In modo particolare le potenzialità fornite dall'utilizzo di fundus camera portatili integrate ad algoritmi di intelligenza artificiale, come possibile con la fundus camera Optomed Aurora, costituiscono un valido aiuto per i medici nell'individuare tempestivamente questi pazienti e trattarli nelle tempistiche migliori.

REFERENCES

1. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 2010 Jul 10;376(9735):124-36.
2. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond)*. 2015 Sep 30;2:17.
3. Li JQ, Welchowski T, Schmid M, et al. Prevalence, incidence and future projection of diabetic eye disease in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2020 Jan;35(1):11-23.
4. Palermo BJ, D'Amico SL, Kim BY, et al. Sensitivity and specificity of handheld fundus cameras for eye disease: A systematic review and pooled analysis. *Surv Ophthalmol*. 2022 Sep-Oct;67(5):1531-1539.
5. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, et al. Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *Ophthalmology*. 2018 Oct;125(10):1608-1622.
6. Harding SP, Broadbent DM, Neoh C, et al. Sensitivity and specificity of photography and direct ophthalmoscopy in screening for sight threatening eye disease: the Liverpool Diabetic Eye Study. *BMJ*. 1995 Oct 28;311(7013):1131-5.
7. Vujosevic S, Benetti E, Massignan F, et al. Screening for diabetic retinopathy: 1 and 3 nonmydriatic 45-degree digital fundus photographs vs 7 standard early treatment diabetic retinopathy study fields. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jul;148(1):111-8.
8. Kubin AM, Wirkkala J, Keskkitalo A, et al. Handheld fundus camera performance, image quality and outcomes of diabetic retinopathy grading in a pilot screening study. *Acta Ophthalmol*. 2021 Dec;99(8):e1415-e1420.
9. Mideni E, Zennaro L, Lapo C, et al. Handheld Fundus Camera for Diabetic Retinopathy Screening: A Comparison Study with Table-Top Fundus Camera in Real-Life Setting. *J Clin Med*. 2022 Apr 22;11(9):2352.
10. Salongcay RP, Aquino LAC, Salva CMG, et al. Comparison of Handheld Retinal Imaging with ETDRS 7-Standard Field Photography for Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. *Ophthalmol Retina*. 2022 Jul;6(7):548-556.
11. Abràmoff MD, Reinhardt JM, Russell SR, et al. Automated early detection of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1147-54.
12. Tufail A, Rudisill C, Egan C, et al. Automated Diabetic Retinopathy Image Assessment Software: Diagnostic Accuracy and Cost-Effectiveness Compared with Human Graders. *Ophthalmology*. 2017 Mar;124(3):343-351.
13. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015 May 28;521(7553):436-44.
14. Abràmoff MD, Folk JC, Han DP, et al. Automated analysis of retinal images for detection of referable diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Mar;131(3):351-7.
15. Abràmoff MD, Lou Y, Erginay A, et al. Improved Automated Detection of Diabetic Retinopathy on a Publicly Available Dataset Through Integration of Deep Learning. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Oct 1;57(13):5200-5206.
16. Abràmoff MD, Lavin PT, Birch M, et al. Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices. *NPJ Digit Med*. 2018 Aug 28;1:39.



Giuseppina Monteleone¹, Massimo Lorusso², Luigifilippo Magno³, Francesco Boscia⁴, Giovanni Alessio⁵, Tommaso Micelli Ferrari⁶



¹ Medico chirurgo specializzando in Oftalmologia, Università degli studi "Aldo Moro" di Bari

² Medico chirurgo oculista, responsabile unità operativa semplice presso Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti, Bari

³ Medico chirurgo specializzando in Oftalmologia, Università Federico II, Napoli

⁴ Professore Ordinario presso la Clinica Oculistica dell'Università degli studi di Bari "Aldo Moro"

⁵ Direttore dell'Oftalmologia Universitaria. Azienda Ospedaliera Consorziale "Policlinico di Bari"

⁶ Direttore UOC di Oculistica presso l'Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti, Bari

Seguendo il faro nella nebbia: a case series of Ocular Toxoplasmosis

Abstract: Questa rassegna di casi si propone di esaminare le caratteristiche cliniche, l'iter diagnostico e l'approccio terapeutico della toxoplasmosi oculare, con un focus particolare sul multimodal imaging.

La combinazione di più tecniche di imaging supera i limiti individuali della singola metodica e aiuta a rendere a terapia sempre più personalizzata e a minimizzare la perdita visiva.

La gestione medica e chirurgica rappresentano una sfida terapeutica attuale. La pirimetamina orale, la sulfadiazina (o trimetoprim-sulfametossazolo) e i corticosteroidi rimangono l'attuale terapia di base, ma anche altri regimi sono efficaci. Le ondate migratorie e il riscaldamento globale portano sempre più alla nostra attenzione quadri di Toxoplasmosi oculare la cui prevalenza si considerava ridotta dagli standard igienici più severi. Per questa case series, sono stati selezionati i cinque casi più esemplificativi della good clinical practice.

Keywords: Toxoplasmosi oculare, multimodal imaging, faro nella nebbia, ecografia bulbare, OCT, fluorangiografia, vitrectomia

Introduzione

La toxoplasmosi oculare è causata dal protozoo intracellulare obbligato, *Toxoplasma gondii*, principale responsabile di uveite infettiva nel mondo. Dopo l'infezione, la sintomatologia può essere assente nella maggior parte degli individui ma condizioni come l'immunosoppressione possono rendere manifesta la malattia.

L'infezione viene contratta attraverso l'assunzione di cibo e acqua contenenti oocisti, ingerendo cisti tissutali contenute in carne suina o ovina poco cotta, uova o latte con tachizoiti, sottoponendosi a trapianto di organi, trasfusione di sangue o per trasmissione materno-fetale.

La virulenza del parassita e i fattori legati all'ospite come l'età e lo stato immunitario influenzano la gravità della malattia; i fattori ambien-

tali possono modulare inoltre le interazioni tra ospite e parassita [1].

Sintomi

I sintomi e le caratteristiche cliniche della toxoplasmosi oculare sono legati alla localizzazione anatomica delle lesioni. Sebbene gli adulti e i bambini in età verbale possano lamentare qualsiasi disturbo visivo, la percezione dei sintomi nei bambini in età preverbale può ritardare la diagnosi. I sintomi sono assenti se non è interessato il segmento posteriore o se non vi è una grave risposta infiammatoria [2].

Segni

La retinocoroidite è il reperto più frequente in caso di infiammazione intraoculare attiva ed è sufficiente a porre una diagnosi clinica.

Le lesioni attive appaiono come focolai bianco-giallastri con bordi scuri e indistinti combinate con un infiltrato vitreale focale sovrastante. I focolai sono spesso vicini a una cicatrice atrofica o pigmentata (lesione satellite). Nei pazienti immunocompetenti, queste sono autolimitanti in 2-4 mesi e lasciano un'area atrofica che gradualmente si trasforma in una cicatrice iperpigmentata [3].

La vitreite è più evidente in prossimità delle lesioni attive ma è assente se l'infiammazione retinica non si estende oltre la membrana limitante interna. L'espressione "faro nella nebbia" indica il fenomeno del riflesso bianco brillante appartenente alla lesione vista attraverso la vitreite intensa durante la fundoscopia indiretta [4].

In caso di vasculite, la periflebite è più comune rispetto all'arterite. E' da segnalare un raro quadro di arteriolite, noto come arterite di Kyrieleis, che si presenta con noduli bianche intravascolari [5].

La toxoplasmosi retinica esterna punteggiata (PORT) si presenta come piccole lesioni multi-

focali localizzate negli strati profondi della retina e dell'RPE. Dopo la fase acuta, permangono lesioni granulari fini di colore grigio-bianco. Può conseguire una neuropatia ottica secondaria soprattutto durante la prima e seconda decade di vita [6].

La neurite ottica, insieme alla necrosi massiva e all'infiltrazione di parassiti, è una caratteristica clinica precoce nei pazienti HIV positivi e nei casi di toxoplasmosi oculare congenita fulminante [7]. L'interessamento del nervo ottico può derivare da un coinvolgimento diretto (papillite) o secondario a una lesione retinica [8]. L'infiammazione del segmento anteriore, granulomatosa o non granulomatosa, può avvenire a seguito a focolaio di retinocoroidite in prossimità dell'ora serrata (spillover), rendendo più sfumata la linea di differenziazione tra uveite anteriore e intermedia [9].

Raramente negli HIV-positivi con un'estesa infiammazione retinica i parassiti infettano la sclera per contiguità [10].

Complicanze

Il coinvolgimento del fascio maculo-papillare o della fovea è stato associato a una compromissione della visione centrale [11].

Le complicanze vascolari, la vitreoretinopatia proliferativa e le bande trazionali, possono potenzialmente causare emovitreo e distacco retinico trazionale.

I pazienti immunocompromessi con ampie aree necrotiche presentano un rischio elevato di rotture retiniche. Il distacco sieroso della retina è un'altra complicanza della retinocoroidite.

L'infiammazione grave o ricorrente causa la formazione di membrane epiretiniche, edema maculare e trazione vitreomaculare [12]. Le alterazioni della membrana di Bruch favoriscono la formazione di membrane neovascolari coroideali.

L'elevazione della pressione intraoculare è data dall'ostruzione della trabecolato oppure associato alla vitreite.

Imaging

Oltre alla valutazione oftalmologica di base, la fotografia a colori del fondo, soprattutto a largo campo, ha fornito uno strumento essenziale per il monitoraggio delle lesioni.

L'angiografia con fluoresceina (FA) è altamente sensibile nell'individuare retinite e vasculite attive. La lesione retinica acuta si presenta con un'iniziale ipofluorescenza, e leakage progressivo ai suoi margini. La cicatrice può mostrare un'ipofluorescenza nella fase iniziale o presentare difetti finestra dovuti a cambiamenti atrofici dell'RPE. Se si verificano entrambi, questo conferisce un aspetto a chiazze e una colorazione tardiva della cicatrice. Altre caratteristiche angiografiche riscontrabili includono l'iperfluorescenza della testa del nervo ottico, perdite lungo la guaina dei vasi sanguigni, anastomosi vascolare retino-coroideale, e membrana neovascolare [13].

L'ICGA definisce l'estensione del coinvolgimento coroideale e, in alcuni casi particolari, la progressione delle lesioni [14].

L'autofluorescenza del fondo (FAF) può essere utilizzata per rivelare le anomalie dell'RPE.

All'OCT della lesione in fase acuta, si riscontrano ispessimento ed iperriflettività della retina neurosensoriale, agglomerato di cellule dell'epitelio pigmentato retinico (RPE). La coroide è ispessita e iporiflettente. Durante il follow-up, gli strati retinici neurosensoriali si assottigliano e si disorganizzano, si riscontra interruzione della zona ellissoide (EZ) e iperriflettività dell'RPE. La coroide è assottigliata e più iperriflettente.

Nella fase acuta sono stati dimostrati molteplici punti iperriflettenti nella cavità vitrea, com-

patibili con la vitreite, ed ispessimento della ialoide posteriore, con risoluzione completa e distacco della ialoide posteriore nelle lesioni cicatriziali. Misurazioni affidabili dello spessore retinico possono essere impossibili in presenza di una grave vitrite [15].

L'OCTA può rilevare alterazioni strutturali e vascolari del segmento posteriore in fase attiva. Post-trattamento, il segnale di flusso è migliorato, fornendo informazioni critiche per la pratica clinica nei pazienti con retino-coroidite. L'OCTA mostra anche una membrana neovascolare in maniera non invasiva [16].

L'ecografia è utile in caso di opacità dei mezzi diottrici, può individuare la posizione della lesione attiva e svolge un ruolo fondamentale nel riconoscere le complicanze [17].

Diagnosi

A causa dell'elevata sieroprevalenza degli anticorpi IgG nella maggior parte dei Paesi, la determinazione di questo specifico marcatore sierologico è considerata una conferma [18]. Se i titoli IgG per la toxoplasmosi sono negativi, la toxoplasmosi è esclusa in un paziente immunocompetente. È possibile che un paziente immunosoppresso abbia titoli immunoglobulinici negativi nonostante un'infezione oculare attiva. La reazione a catena della polimerasi (PCR) è stata molto utile per la diagnosi di casi atipici. La rilevazione di anticorpi specifici e di DNA di *T gondii* mediante PCR sia nell'umor acqueo che nel vitreo è sensibile e specifica [19].

Il trattamento

Il trattamento viene adattato a ogni singolo paziente. La decisione di iniziare il trattamento nei casi di retino-coroidite attiva si basa su diversi parametri come stato immunitario del paziente, caratteristiche della lesione attiva, acuità visiva, decorso clinico, opacità vitreale,

presenza di complicanze

L'obiettivo principale del trattamento antimicrobico nella fase di retinite attiva è controllare la moltiplicazione dei parassiti.

Le prime scelte includono uno dei seguenti regimi di combinazione: (1) pirimetamina, sulfadiazina, acido folinico e prednisone ("terapia classica"); (2) pirimetamina, clindamicina, acido folinico e prednisone; (3) pirimetamina, sulfadiazina, clindamicina, acido folinico e prednisone ("terapia quadrupla"). Il trimetoprim-sulfametossazolo può essere una buona alternativa alla sulfadiazina nei regimi di prima scelta. Il trattamento della toxoplasmosi viene mantenuto per 4-6 settimane [20]. Il trattamento intravitreale (1 mg di clindamicina con o senza 400 µg di desametasone) [21] può anche essere adoperato nei casi di coinvolgimento della fovea o con lesioni attive nella zona 1 in aggiunta alla terapia sistemica [22].

I corticosteroidi vengono solitamente iniziati 3 giorni dopo l'inizio della terapia antibiotica e devono essere sospesi almeno 10 giorni prima dei farmaci antimicrobici [23]. Se somministrati senza antimicrobici, in caso di diagnosi iniziale errata o presentazione atipica, gli steroidi sistemici possono portare alla cecità legale nella maggior parte dei pazienti.

I colliri steroidei sono ampiamente prescritti per controllare l'uveite anteriore. La loro frequenza dipende dalla gravità dell'attività infiammatoria nel segmento anteriore. Quando necessario, si aggiungono colliri midriatici e ipotensivi [24].

Il trattamento chirurgico può essere necessario per le complicanze della retino-coroidite da toxoplasmosi [25].

Il decorso della toxoplasmosi oculare dipende non solo dalla frequenza delle recidive, dall'inizio di un trattamento appropriato durante la malattia attiva al fine di ridurre al minimo la distruzione retinica.

Razionale

Il miglioramento delle condizioni di produzione assieme al ridotto consumo di carne cruda o poco cotta e l'imposizione di standard igienici più rigidi ha ridotto il rischio di infezione e di sieroconversione alle nostre latitudini.

D'altro canto, il cambiamento climatico globale e le ondate migratorie provenienti da paesi a clima caldo umido dove la prevalenza della malattia è maggiore hanno portato sempre più alla nostra attenzione quadri di Toxoplasmosi, anche gravi. La progressiva riduzione della qualità delle acque, la rapida crescita demografica e l'urbanizzazione probabilmente porteranno ad una recrudescenza della Toxoplasmosi oculare in quanto costituiscono una fonte di contagio associate al coinvolgimento oculare. In quest'ottica futura, è necessario comprendere questa entità clinica complessa, porre una diagnosi precoce e attuare un approccio multidisciplinare per un trattamento tempestivo che minimizzi così la perdita visiva.

Paziente 1

Uomo, 30 anni, origine brasiliana

Anamnesi oculare: Nel 2011, uveite intermedia in occhio sinistro completamente risolta con trattamento steroideo topico e orale e collirio midriatico. Calo del visus in occhio destro da circa 5 mesi. Diagnosi di vitrite in un altro centro dove aveva eseguito impianto intravitreale di Desametasone 700 µm con aggravamento della sintomatologia.

Il paziente era di origine brasiliana giunto in Italia all'età di 3 anni e non era a conoscenza dell'anamnesi familiare né della propria storia anamnestica precedente.

All'esame obiettivo, l'occhio destro si presentava dolente ed iperemico. Era presente seclusione pupillare iride a bombe, cataratta corticale sottocoppa, intensa torbidità vitreale intensa, fundus

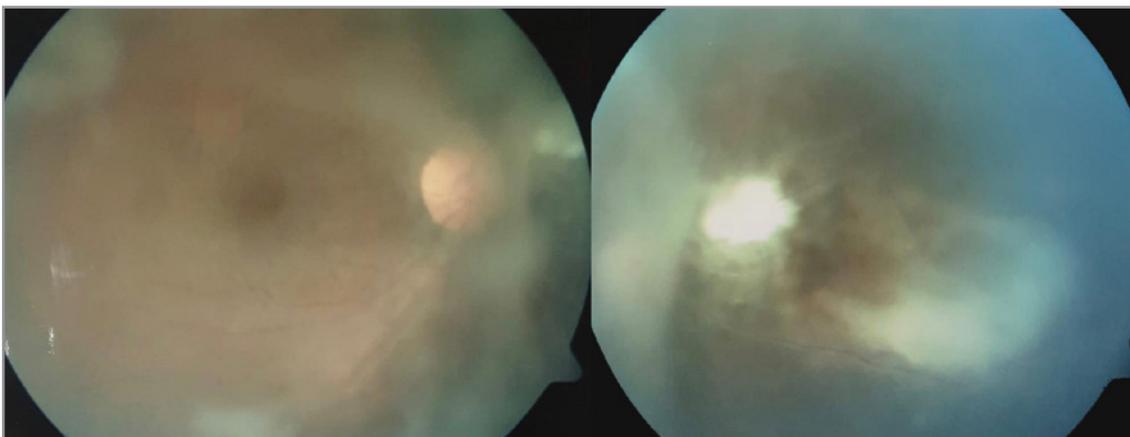


Figura 1 - Retinografia del paziente 1. Si può osservare il tipico riflesso brillante della lesione attraverso la marcata opacità vitreale ("faro nella nebbia").

non esplorabile. All'esame obiettivo dell'occhio sinistro, erano state riscontrate delle cicatrici pigmentate nella periferia retinica.

L'acuità visiva era di conta le dita a 30 cm in occhio destro e 10/10 a sinistra. La pressione intraoculare era 20 mmHg in occhio destro e 12 mmHg in occhio sinistro. E' stato possibile risalire ad una retinografia di tre mesi prima (Fig. 1) che mostrava una condensazione focale del vitreo sovrastante una lesione gialla rilevata al polo posteriore.

Alla risonanza magnetica dell'encefalo, eseguita durante il ricovero, non sono stati riscontrati segni di interessamento del sistema nervoso centrale.

All'ecografia bulbare (Fig. 2) sono stati riscontrati echi puntiformi in camera vitrea e un ispessimento retinocoroideale focale al polo posteriore.

La diagnosi autoimmunologica è risultata negativa. È stata riscontrata la sieropositività IgG per *Toxoplasma gondii* (IgG : 84,1 UI/ml e IgM <3,0 AU/ml).

La conferma sierologica è stata ulteriormente corroborata dal rilevamento del DNA di

Toxoplasma gondii nell'umor acqueo mediante PCR.

L'infettivologo ha prescritto Pirimetamina 200 mg come dose di carico e poi 50 mg/die in associazione con Clindamicina 600 mg per tre volte/die e acido folico 15 mg/die. Il prednisone 75 mg/die è stato aggiunto in terapia circa 3 giorni dopo l'inizio della terapia antimicrobica. Per la persistenza della sintomatologia, sono state eseguite due iniezioni intravitreali di 1 mg/0,1 ml di Clindamicina a distanza di una settimana l'una dall'altra in associazione con prednisone sistemico e pirimetamina.

Dopo 1 mese di trattamento, il visus in occhio

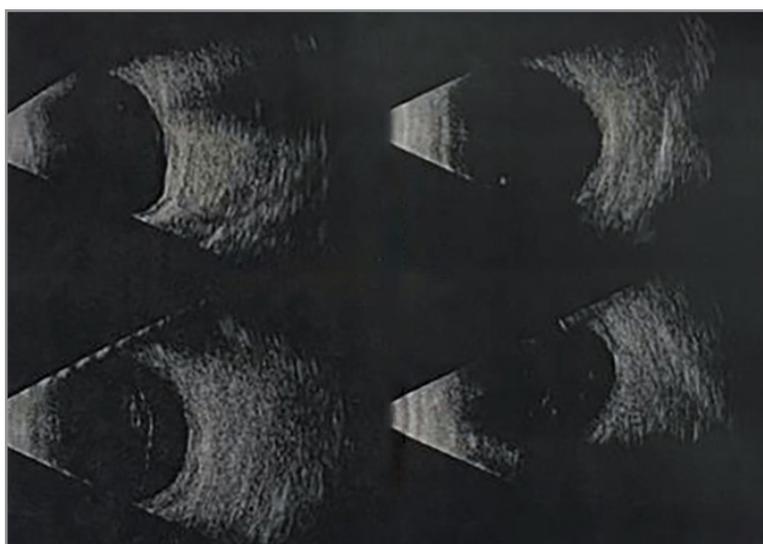


Figura 2 - Ecografia bulbare paziente 1.

destro era di 1/10 ma la persistenza della torbidità vitreale ha imposto il cambio della pirimetamina con Bactrim 160 + 800 mg. Il paziente verrà valutato per eventuale esecuzione di vitrectomia via pars plana che sarà eseguita non appena il quadro clinico si sarà stabilizzato.

Paziente 2

Uomo, 36 anni, origine ghanese.

Anamnesi oculare: Calo del visus, dolore, fotofobia, rossore in occhio sinistro da quindici giorni. Il paziente riferiva di essere spesso a contatto con carni crude e poco lavorate per via del suo impiego da macellaio. Una ricostruzione della storia clinica più dettagliata non è stata possibile per barriera linguistica.

All'esame obiettivo, l'occhio sinistro mostrava precipitati corneali, tyndall moderato in camera anteriore, depositi pigmentati sulla cristalloide anteriore. L'esame del fundus ha rivelato torbidità vitreale e un' area pigmentata adiacente a una lesione biancastro con condensazione vitreale sovrastante nel settore nasale superiore. Erano inoltre presenti necrosi retinica nel settore temporale superiore e guaine vascolari. L'acuità visiva dell'occhio sinistro era 1/10. La pressione intraoculare era di 26 mmHg.

Considerando le caratteristiche cliniche, è sta-

to somministrato un trattamento empirico con Aciclovir e Rocefin sistemico. Sono stati somministrati collirio midriatico, ipotonizzante e un'associazione antibiotico e cortisonico.

All'ecografia (Fig. 3), è stata riscontrata corpuscolatura vitreale mobile alla pressione.

La fluorangiografia ha mostrato ipofluorescenza preretinica ascrivibile a torbidità vitreale (Fig. 4).

Era evidente una zona ipofluorescente con margini iperfluorescenti ascrivibile a focolaio attivo nel settore nasale (Fig. 5).

Presenza di perdite vascolari nel settore superiore (Fig. 6). L'OCT (Fig. 7) ha mostrato ispessimento della membrana limitante

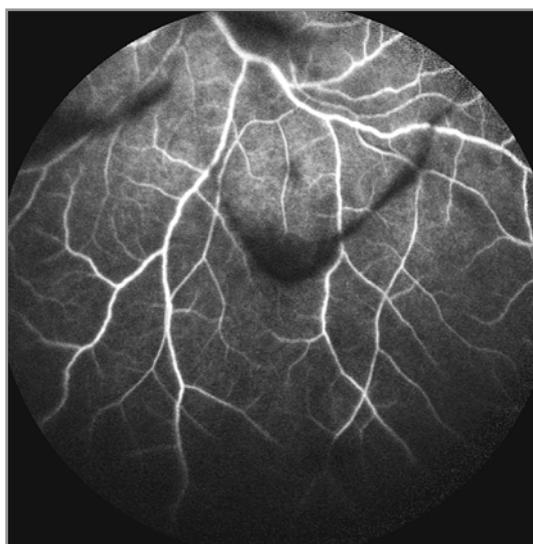


Figura 4 - Fluorangiografia paziente 2. Ipofluorescenza preretinica

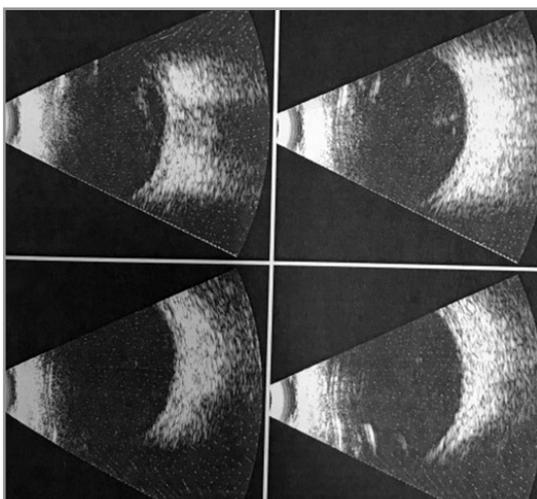


Figura 3 - Ecografia bulbare paziente 2

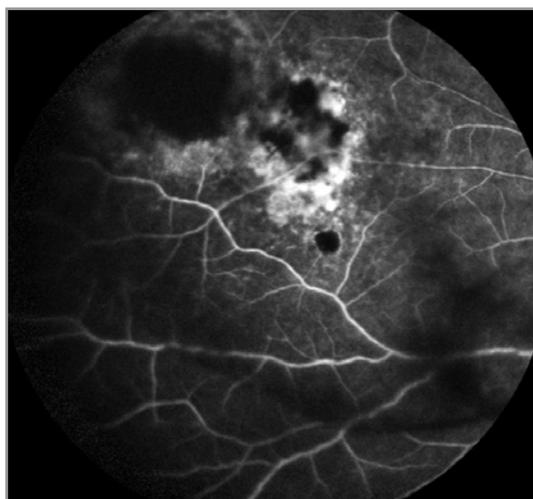


Figura 5 - Fluorangiografia paziente 2. Focolaio attivo.

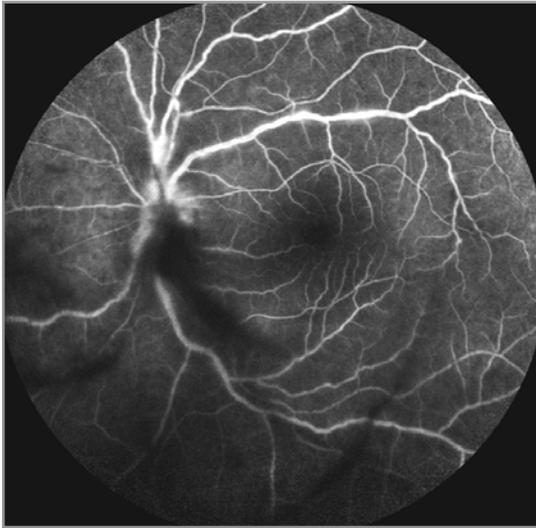


Figura 6 - Fluorangiografia paziente 2. Leakage vascolare nel settore superiore.

interna, alcuni punti iperriflettenti a livello retinico ed in cavità vitrea. Le IgG sono risultate positive per il *Toxoplasma* (>400 UI/ml) e si è registrata una debole positività aspecifica per gli Anticorpi antinucleo. L'aspirato di umor acqueo è risultato positivo al DNA di *Toxoplasma gondii*.

Il trattamento consigliato dall'infettivologo comprendeva pirimetamina 200 mg, sulfadiazina 1 g quattro volte al giorno, acido folico 15 mg e prednisone 50 mg al giorno a scalare. A causa dell'indisponibilità della sulfadiazina, è stato necessario sostituirla con la clindamicina 600 mg quattro volte al giorno. Alla dimissione, l'acuità visiva era di 6/10 e il tono oculare era di 16 mmHg . Il

tyndall e la torbidità vitreale erano notevolmente diminuiti. Il trattamento è stato mantenuto per 6 settimane a seguito delle quali il paziente è stato perso al follow up.

Paziente 3

Donna, 64 anni

Anamnesi oculare: calo del visus, dolore e fotofobia in occhio destro da alcuni giorni

Anamnesi patologica remota: artrite reumatoide e linfoma non-Hodgkin in trattamento con chemioterapia.

L'esame oftalmologico ha evidenziato precipitati cheratici, tyndall moderato-grave, vitreite, necrosi estesa della retina ed edema del disco ottico. L'acuità visiva era percezione della luce nell'occhio destro e 10/10 nell'occhio sinistro, mentre la pressione intraoculare era nei limiti della norma. Gli esami di laboratorio hanno rivelato la sieropositività igG per la toxoplasmosi. A causa delle possibili interazioni con i chemioterapici e dello scarso recupero funzionale, è stato impostato un trattamento sistemico con Sulfametossazolo 800 mg + Trimetoprim 160 mg due volte al giorno. E' stata impostata una terapia con collirio cortisonico e antibiotico e midriatico. A causa dell'estesa necrosi retinica, preludio di complicanze, e del decorso torpido della patologia, la paziente è stato sotto-

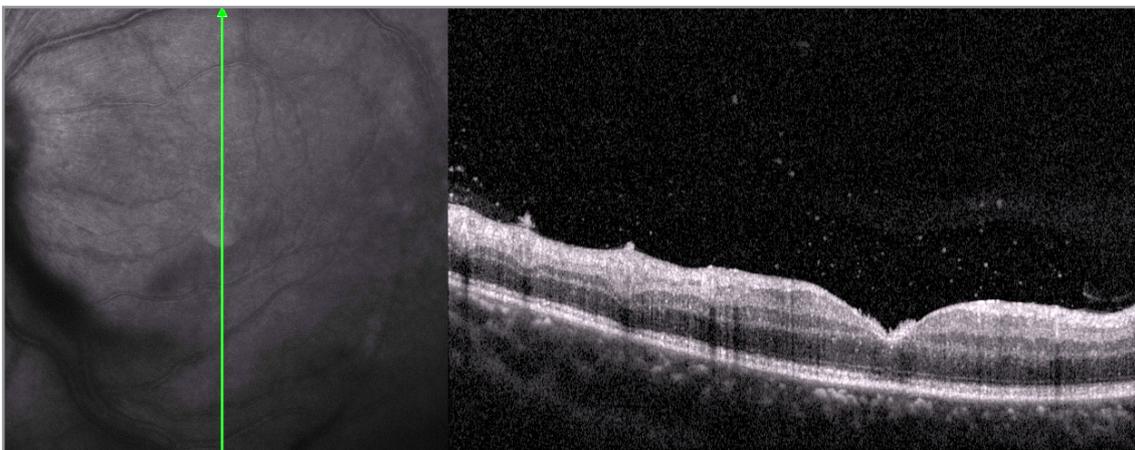


Figura 7 - OCT macula paziente 2.

posta vitrectomia via pars plana con iniezione di olio di silicone. A causa dell'estesa necrosi retinica e del coinvolgimento del disco, l'acuità visiva è diminuita fino all'assenza di percezione luminosa. La chirurgia è riuscita a ridurre l'infiammazione, il dolore e a bloccare le recidive per 18 mesi.

Paziente 4

Donna di 52 anni

Anamnesi oculare: Ambliopia in occhio sinistro. Progressivo calo del visus e miodesopsie in occhio destro da tre mesi prima.

All'esame obiettivo, il segmento anteriore risultava in quiete ma l'esame fundoscopico dell'occhio destro ha rivelato una lieve torbidità del vitreo adiacente ad una lesione retinica attiva bianca adiacente ad una cicatrice pigmentata parallela ai vasi retinici nel settore superotemporale.

L'occhio destro aveva un'acuità di 5/10 mentre l'occhio sinistro presentava un'acuità visiva di 4/10. La pressione oculare era nei limiti della norma. All'ecografia bulbare, venivano rilevati fini echi iperecogeni mobili alla pressione con profilo corioretinico nella norma.

La fluoroangiografia (Fig. 8) ha rilevato una chiazza ipofluorescente nel settore superiore



Figura 8 - Fluoroangiografia paziente 4. Focolaio attivo.

circondato da un bordo iperfluorescente con diffusione del colorante. È stata confermata una riattivazione del focus corioretinico toxoplasmico periferico. All'oct (Fig. 9), sono stati riscontrati assottigliamento e disorganizzazione degli strati retinici neurosensoriali, interruzione della zona ellissoide (EZ) e agglomerati di cellule dell'RPE. La coroide era assottigliata e iperriflettente.

La sierologia IgG per il toxoplasma è risultata positiva. L'assenza di miglioramento visivo ha portato alla decisione di cambiare la terapia con pirimetamina, sulfadiazina, acido folinico e prednisone. A causa della momentanea indisponibi-

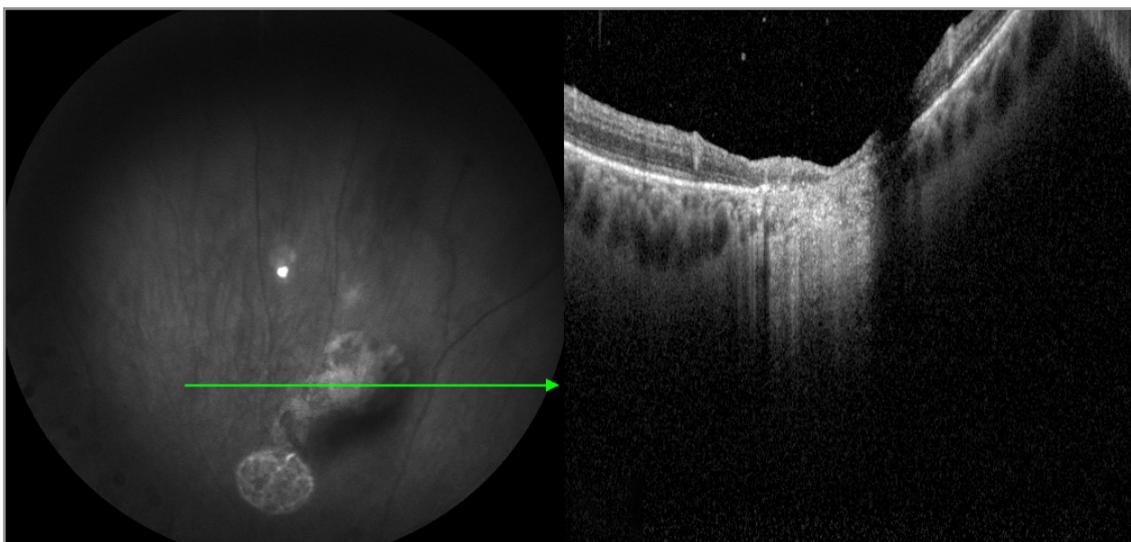


Figura 9 - OCT paziente 4. Focolaio corioretinico.

lità dei farmaci e del quadro lieve della malattia, l'infettivologo ha preferito impostare una terapia con Trimetopim Sulfometossazolo e Prednisone per via orale. La terapia ha avuto successo nel controllo dell'infiammazione. Dopo 4 settimane, l'acuità visiva dell'occhio destro è risalita a 10/10.

Paziente 5

Uomo 51 anni

Anamnesi oculare: calo del visus e miodesopsie in occhio destro da qualche mese.

All'esame obiettivo, il segmento anteriore risultava in quiete, il vitreo era molto torbido con presenza di grosse membrane mobili; all'esame fundoscopico, inferiormente alla papilla si intravedeva una grossa chiazza biancastra. L'occhio destro aveva acuità visiva di 1/30.

All'ecografia bulbare, venivano riscontrati echi iperecogeni mobili. L'esecuzione della fluorangiografia era resa difficile dalla marcata torbidità vitreale. Le sierologia igG per *Toxoplasma* è risultata debolmente positiva. Veniva effettuato quindi prelievo del vitreo a scopo diagnostico e terapeutico.

L'infettivologo consigliava terapia con pirimetamina 200 mg, sulfadiazina 1 g quattro volte al giorno, acido folico 15 mg e prednisone 50 mg al giorno a scalare. Due mesi dopo la vitrectomia, il visus era 10/10. All'esame obiettivo post vitrectomia, è stato possibile individuare

una cicatrice corioretinica pigmentata inferiormente alla papilla. Circa dodici mesi dopo l'intervento, il paziente ha subito una recidiva al margine della lesione alla sospensione della terapia, sempre mantenendo un buon visus. È stata quindi instaurata una terapia di mantenimento con Bactrim 1 cp/die.

Conclusioni

La retinocoroidite toxoplasmica rimane una causa significativa di perdita della vista in molti Paesi, con un enorme impatto sulla qualità della vita. Tuttavia, i recenti sviluppi nell'approccio diagnostico e terapeutico hanno contribuito a prevenire o limitare la perdita della vista dovuta alla toxoplasmosi oculare. Le modalità di imaging multimodale aiutano a formulare una diagnosi tempestiva e ciò rende la terapia sempre più personalizzata.

La pirimetamina orale, la sulfadiazina (o trimetoprim-sulfametossazolo) e i corticosteroidi rimangono l'attuale terapia di base, ma anche altri regimi sono efficaci. Il trattamento chirurgico è riservato in genere alle complicanze. L'acuità visiva finale dipende dalla localizzazione dell'infezione attiva, dal grado di infiammazione e dallo sviluppo di complicanze legate all'infiammazione. Nei pazienti possono verificarsi recidive, pertanto si raccomanda un follow-up a lungo termine.

REFERENCES

1. Holland GN. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part II: disease manifestations and management. *Am J Ophthalmol.* 2004 Jan;137(1):1-17. PMID: 14700638.
2. Roizen N, Kasza K, Karrison T, Mets M, Noble AG, Boyer K, Swisher C, Meier P, Remington J, Jalbrzikowski J, McLeod R, Kipp M, Rabiah P, Chamot D, Estes R, Cezar S, Mack D, Pfiffner L, Stein M, Danis B, Patel D, Hopkins J, Holfels E, Stein L, Withers S, Cameron A, Perkins J, Heydemann P. Impact of visual impairment on measures of cognitive function for children with congenital toxoplasmosis: implications for compensatory intervention strategies. *Pediatrics.* 2006 Aug;118(2):e379-90. doi: 10.1542/peds.2005-1530. Epub 2006 Jul 24. PMID: 16864640.
3. Delair E, Latkany P, Noble AG, Rabiah P, McLeod R, Brézin A. Clinical manifestations of ocular toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2011 Apr;19(2):91-102. doi: 10.3109/09273948.2011.564068. PMID: 21428746.
4. Stokkermans TJ, Havens SJ. *Toxoplasma Retinochoroiditis.* [Updated 2022 Jun 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-

5. Mahjoub A, Ben Abdesslem N, Zaafrane N, Sellem I, Sahraoui F, Nouri H, Hadj RB, Ben Alaya A, Krifa F, Hachemi M. Kyrieleis arteritis associated with toxoplasmic retinochoroiditis: A case report. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 May 17;78:103802. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103802. PMID: 35734750; PMCID: PMC9206901.
6. Doft BH, Gass DM. Punctate outer retinal toxoplasmosis. *Arch Ophthalmol*. 1985 Sep;103(9):1332-6. doi: 10.1001/archophth.1985.01050090084037. PMID: 4038125.
7. Holland GN, Engstrom RE Jr, Glasgow BJ, Berger BB, Daniels SA, Sidikaro Y, Harmon JA, Fischer DH, Boyer DS, Rao NA, et al. Ocular toxoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1988 Dec 15;106(6):653-67. doi: 10.1016/0002-9394(88)90697-6. PMID: 3195645.
8. Kabedi NN, Mwanza JC. Neuroretinitis and Juxtapapillary Retinochoroiditis as Atypical Presentations of Ocular Toxoplasmosis. *Int Med Case Rep J*. 2021;14:657-661 <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S332147>
9. Duplechain A, Conrady CD, Patel BC, Baker S. Uveitis. 2022 May 24. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 31082037.
10. Schuman JS, Weinberg RS, Ferry AP, Guerry RK. Toxoplasmic scleritis. *Ophthalmology*. 1988 Oct;95(10):1399-403. doi: 10.1016/s0161-6420(88)32998-2. PMID: 3226688.
11. Arruda, S., Vieira, B.R., Garcia, D.M. et al. Clinical manifestations and visual outcomes associated with ocular toxoplasmosis in a Brazilian population. *Sci Rep* 11, 3137 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82830-z>
12. Sousa DC, Andrade GC, Nascimento H, Maia A, Muccioli C. MACULAR HOLE ASSOCIATED WITH TOXOPLASMOSIS: A SURGICAL CASE SERIES. *Retin Cases Brief Rep*. 2021 Mar 1;15(2):110-113. doi: 10.1097/ICB.0000000000000757. PMID: 29975259.
13. Brandão-de-Resende C, Balasundaram MB, Narain S, Mahendradas P, Vasconcelos-Santos DV. Multimodal Imaging in Ocular Toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020 Nov 16;28(8):1196-1204. doi: 10.1080/09273948.2020.1737142. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32160073.
14. Auer C, Bernasconi O, Herbolt CP. Indocyanine green angiography features in toxoplasmic retinochoroiditis. *Retina*. 1999;19(1):22-9. doi: 10.1097/00006982-199901000-00004. PMID: 10048369.
15. Ammar F, Mahjoub A, Ben Abdesslam N, Knani L, Ghorbel M, Mahjoub H. Spectral optical coherence tomography findings in patients with ocular toxoplasmosis: A case series study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020 Apr 24;54:125-128. doi: 10.1016/j.amsu.2020.04.008. PMID: 32435471; PMCID: PMC7231836.
16. de Oliveira Dias, J.R., Campelo, C., Novais, E.A. et al. New findings useful for clinical practice using swept-source optical coherence tomography angiography in the follow-up of active ocular toxoplasmosis. *Int J Retin Vitreol* 6, 30 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40942-020-00231-2>
17. Morais FB, Arantes TEFE, Muccioli C, Allemann N. Ultrasonographic characteristics of active ocular toxoplasmosis. *Arq Bras Oftalmol*. 2019 Jul-Aug;82(4):317-321. doi: 10.5935/0004-2749.20190063. Epub 2019 Apr 29. PMID: 31038555.
18. Garweg JG, de Groot-Mijnes JD, Montoya JG. Diagnostic approach to ocular toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2011 Dec;19(6):456. PMID: 21770803; PMCID: PMC3154545.
19. Montoya JG. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *J Infect Dis*. 2002 Feb 15;185 Suppl 1:S73-82. doi: 10.1086/338827. PMID: 11865443.
20. Kim SJ, Scott IU, Brown GC, Brown MM, Ho AC, Ip MS, Recchia FM. Interventions for toxoplasma retinochoroiditis: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2013 Feb;120(2):371-8. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.07.061. Epub 2012 Oct 11. PMID: 23062648.
21. Lasave AF, Díaz-Llopis M, Muccioli C, Belfort R Jr, Arevalo JF. Intravitreal clindamycin and dexamethasone for zone 1 toxoplasmic retinochoroiditis at twenty-four months. *Ophthalmology*. 2010 Sep;117(9):1831-8. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.01.028. Epub 2010 May 14. PMID: 20471684.
22. Soheilian M, Ramezani A, Azimzadeh A, Sadoughi MM, Dehghan MH, Shahghadami R, Yaseri M, Peyman GA. Randomized trial of intravitreal clindamycin and dexamethasone versus pyrimethamine, sulfadiazine, and prednisolone in treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology*. 2011 Jan;118(1):134-41. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.04.020. Epub 2010 Aug 12. PMID: 20708269.
23. Bosch-Driessen EH, Rothova A. Sense and nonsense of corticosteroid administration in the treatment of ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol*. 1998 Aug;82(8):858-60. doi: 10.1136/bjo.82.8.858. PMID: 9828766; PMCID: PMC1722725.
24. Ng P, McCluskey PJ. Treatment of ocular toxoplasmosis. *Aust Prescr* 2002;25:88-90. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2002.075>
25. Adan A, Giral J, Alvarez G, Alforja S, Burés-Jesstrup A, Casaroli-Marano RP, Corcostegui B. Pars plana vitrectomy for vitreoretinal complications of ocular toxoplasmosis. *Eur J Ophthalmol*. 2009 Nov-Dec;19(6):1039-43. PMID: 19882570.



Scipione Rossi, Carlo Santucci

UOC Oculistica Ospedale S. Carlo di Nancy Roma



Realworld workflow: chirurgia della cataratta e maculopatia

Abstract: cataratta e maculopatia spesso coesistono. Alcuni studi non recenti sconsigliavano l'intervento di cataratta nei maculopatici ma oggi la letteratura ci dice il contrario. Quando fare la cataratta e quando il trattamento della maculopatia è il tema di questo lavoro. Sia la maculopatia legata all'età (essudativa, frazionale e secca) che quella del diabetico presentano oggi caratteristiche peculiari, delle quali tenere conto per scegliere tecniche e tempi chirurgici.

Keywords: cataratta, maculopatia, tecnica sequenziale, tecnica combinata.

Introduzione

La degenerazione maculare legata all'età (AMD) e la cataratta sono due condizioni comuni che spesso coesistono nei pazienti over 65 di pertinenza oculistica.

Sebbene la chirurgia della cataratta sia considerata, ad oggi, l'unico trattamento efficace per la perdita della vista indotta dall'opacizzazione del cristallino, è stata sollevata, nel corso degli anni, la preoccupazione che possa essere associata ad un aumentato rischio di incidenza o progressione dell'AMD esistente.

Obiettivi

Se la cataratta e la maculopatia dovessero manifestarsi nello stesso tempo, quale strategia andrebbe adottata? Bisognerebbe prima pensare alla cataratta o alla maculopatia? oppure

eseguire una tecnica di procedure combinate?

Allo scopo di fare chiarezza sull'argomento, abbiamo eseguito una revisione sistematica della letteratura per cercare le eventuali prove relative alla progressione dell'AMD nei pazienti sottoposti a chirurgia della cataratta.

Partendo dai primi studi multicentrici, abbiamo infatti ripercorso le tappe principali che hanno portato al confronto in letteratura sulla legittimità o meno di eseguire la chirurgia della cataratta nei pazienti maculopatici, non tralasciando l'influenza della luce sulla progressione della maculopatia.

La luce, infatti, in particolare quella a lunghezza d'onda corta, potrebbe infatti portare alla liberazione di specie reattive dell'ossigeno, altamente tossiche, in grado di favorire la formazione di lipidi tossici e prodotti di perossi-

dazione proteica in grado di far sviluppare una maculopatia o di peggiorarne la progressione. La rimozione della cataratta, quindi, esporrebbe la retina a determinate lunghezze d'onda della luce (ad esempio, luce ultravioletta o blu), danneggiandola e aumentando il rischio di sviluppo di AMD.

Un altro punto chiave era quello relativo alla liberazione di sostanze proinfiammatorie durante la facoemulsificazione, capaci di indurre una condizione di infiammazione cronica; quindi uno stimolo alla progressione della maculopatia.

A suffragio dell'ipotesi di correlazione tra la chirurgia della cataratta e lo sviluppo della maculopatia, sono stati eseguiti, nel tempo, due grandi studi multicentrici pluridecennali:

- *Blue Mountains Eye Study*
- *Beaver Eye Dam Study*

I partecipanti sono stati seguiti a intervalli di cinque e dieci anni e i valori delle variabili di rischio sono stati aggiornati calcolando la base delle incidenze di AMD precoce e tardiva per ogni intervallo di tempo considerato.

Gli studi hanno evidenziato che maggiore era il periodo di tempo trascorso dall'intervento di cataratta, più alte erano le probabilità di incidenza di AMD tardiva, suggerendo quindi *che la chirurgia della cataratta dovrebbe essere rimandata finché è compatibile con una visione accettabile per i pazienti che sono ad aumentato rischio di sviluppare AMD tardiva.*

In tempi recenti sono stati eseguiti altri due studi multicentrici:

- *AREDS*
- *AREDS2*

I partecipanti sono stati divisi sulla base della

progressione della maculopatia in:

- *rischio lieve*
- *rischio moderato*
- *rischio avanzato*

e sulle caratteristiche del fondo oculare (presenza o meno di drusen, anomalie della pigmentazione, presenza di distacco dell'epitelio del pigmento retinico, distacco della retina sensoriale sieroso o emorragico, tessuto fibroso sottoretinico).

Il guadagno dell'acuità visiva è stato osservato in tutti i livelli di AMD, compresi i casi avanzati con atrofia geografica centrale o alterazioni neovascolari e mantenuto per 18 mesi dall'intervento di cataratta per cui *la chirurgia della cataratta porta sempre ad un miglioramento dell'acuità visiva.*

La vera svolta in questo cambiamento di rotta sarebbe ascrivibile all'avvento dei farmaci anti-vegf.

Le iniezioni intravitreali hanno infatti rivoluzionato il trattamento e migliorato la prognosi visiva per i pazienti con AMD.

Si credeva che l'infiammazione, l'interruzione della barriera emato-retinica e le variazioni della pressione intraoculare risultanti dall'intervento chirurgico avrebbero portato allo scompenso dei fragili vasi coroidali, causando così ulteriori perdite ed emorragie.

Tuttavia, dall'introduzione della terapia anti-VEGF, l'efficacia degli anti-VEGF contro la neovascolarizzazione coroidale e il miglior controllo della pressione intraoculare fornito dalla facoemulsificazione, hanno consentito di eseguire la chirurgia della cataratta in modo più sicuro. Negli studi riportati in letteratura, la chirurgia della cataratta viene eseguita in pazienti con AMD neovascolare sottoposti a terapia anti-VEGF.

È stato dimostrato che gli agenti anti-VEGF stabilizzano la vista in oltre il 90% dei casi e migliorano la vista in oltre il 30%.

Inoltre successivi studi, come ANCHOR e MARINA, hanno dimostrato che la chirurgia della cataratta sia stata benefica nei pazienti con AMD neovascolare che abbiano ricevuto iniezioni mensili di ranibizumab, con un miglioramento medio dell'acuità visiva di 10,4 lettere tre mesi dopo l'intervento.

Pertanto l'ormai radicato utilizzo delle terapie anti-VEGF può, almeno in parte, spiegare il miglioramento dell'acuità visiva dopo l'intervento di cataratta osservato nei pazienti con AMD neovascolare.

Classificazione Moderna Maculopatia Essudativa da CNV

Secondo le nuove classificazioni, le maculopatie essudative possono oggi essere divise in 4 tipi:

- CNV TIPO 1, a sviluppo sotto l'epitelio pigmentato, angiograficamente occulte in cui dirimente sarà l'esame OCTA per dare un'immagine più definita dei neovasi (Fig. 1).

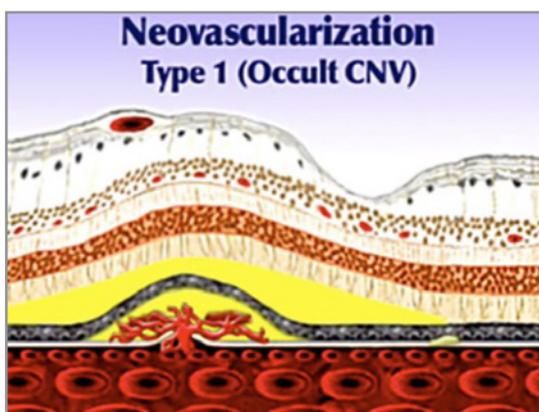


Figura 1 - CNV tipo 1.

- CNV TIPO 2, a sviluppo sottoretinico, angiograficamente classiche. Il complesso corioide-Bruch-EPR prolifera nello spazio sotto-

retinico al di sopra dell'epitelio pigmentato retinico.

La cnv miopica e la coroidite multifocali vengono ascritte a questo gruppo. Rispondono bene agli anti-vegf anche se di dimensioni inferiori rispetto al tipo 1 (Fig. 2).

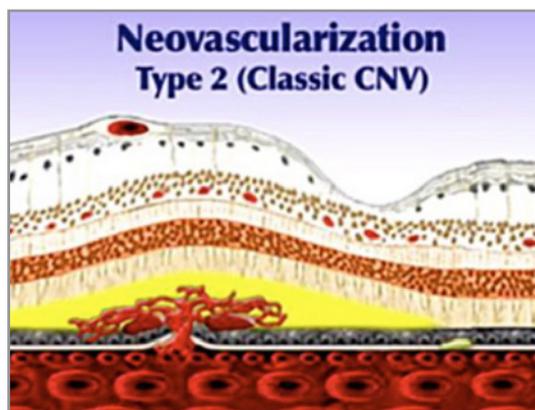


Figura 2 - CNV tipo 2.

- CNV TIPO 3, a sviluppo intraretinico, RAP in cui coesiste la presenza di due centri di neovascolarizzazione: il primo localizzato nella retina profonda e l'altro all'interno della coroide, fino all'anastomosi retino-coroideale (Fig. 3).

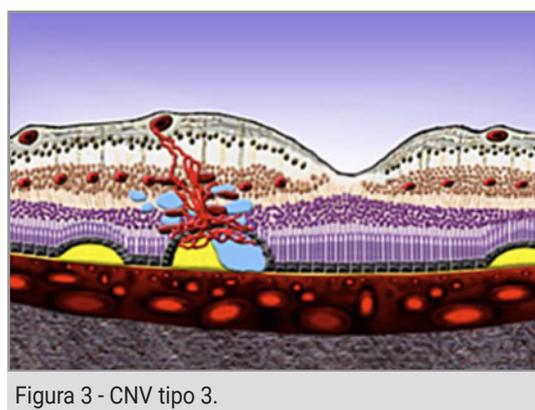


Figura 3 - CNV tipo 3.

- CNV TIPO 4 quiescente: un periodo preoperatorio senza essudazione può essere un parametro importante quando si considera la chirurgia della cataratta nei pazienti con amd neovascolare attiva (Fig. 4).

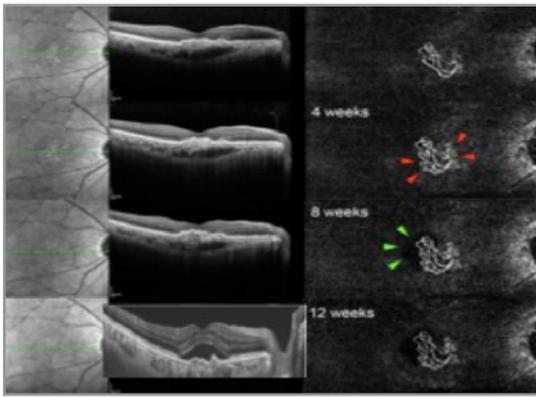


Figura 4 - CNV tipo 4.

Chirurgia della cataratta e maculopatia essudativa

La presenza di essudazione in atto sposterà la priorità non sull'intervento di cataratta ma, quanto, sul trattamento della NEOVASCULARIZZAZIONE mediante l'utilizzo di farmaci anti-VEGF.

Per quanto tempo l'AMD neovascolare dovrebbe essere trattata con la terapia intravitreale prima di considerare la chirurgia della cataratta?

La rimozione del cristallino sarà subordinata alla stabilizzazione, da almeno 6 mesi, della malattia maculopatica. Il registro Fight Retinal Blindness

ha infatti studiato i tempi della chirurgia della cataratta nei pazienti con AMD neovascolare.

Quelli che hanno subito un intervento chirurgico di cataratta entro 6 mesi dall'inizio della terapia anti-VEGF avevano maggiori probabilità di perdere la vista.

È possibile che solo dopo i primi 6 me-

si dall'inizio della terapia anti-VEGF le lesioni fossero sufficientemente controllate. Il tempo medio dalla prima iniezione all'intervento di cataratta è stato di 14 mesi nell'analisi post hoc degli studi clinici ANCHOR e MARINA. Un periodo preoperatorio privo di essudazione può essere un parametro importante quando si considera la chirurgia della cataratta in pazienti con AMD neovascolare, sebbene l'esatto periodo minimo di inattivazione non sia stato ancora determinato.

La chirurgia della cataratta entro 6 mesi dall'inizio del trattamento per l'AMD neovascolare, infatti, dovrebbe essere evitata, se possibile e qualora si decidesse di procedere a seguito di quella tempistica, la terapia combinata "chirurgia e intravitreali" sembrerebbe dare i risultati migliori.

Chirurgia della cataratta e maculopatia in forma atrofica, secca

Sebbene la chirurgia della cataratta possa non migliorare in modo affidabile l'acuità visiva nell'atrofia geografica che coinvolge la fovea, può migliorare altri aspetti critici della funzio-

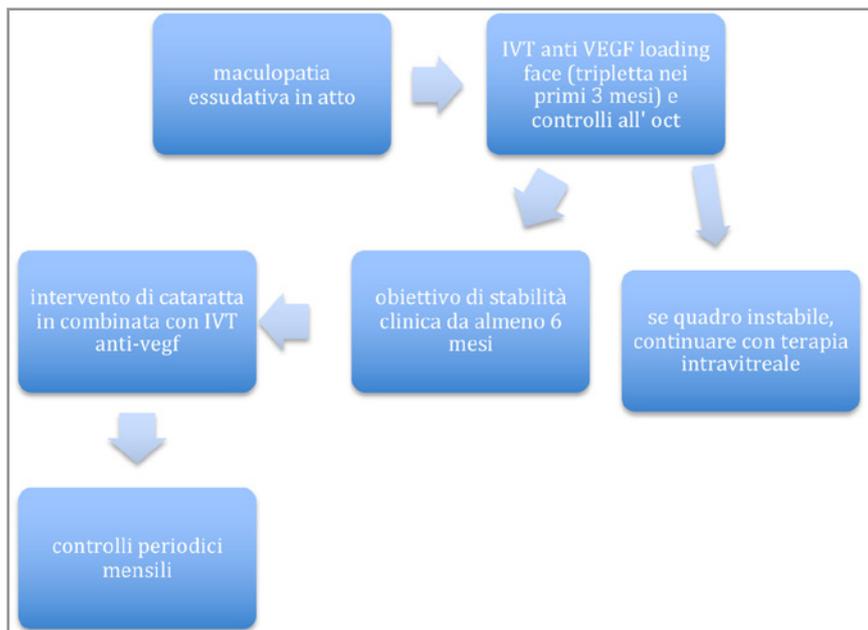


Figura 5 - Workflow cataratta + maculopatia essudativa.

ne visiva come la sensibilità al contrasto, la visione periferica, l'abbagliamento e la visione dei colori, nonché aiutare gli indici di qualità della vita.

Per questo il trend di oggi è quello di eseguire la chirurgia della cataratta anche in quei pazienti con una maculopatia secca radicata.

Studi incoraggianti stanno individuando nei dispositivi EYEMAX un ottimo sussidio all'intervento di cataratta.

Si tratta di un dispositivo ottico impiantabile in sede intraoculare costituito da materiale acrilico idrofobo flessibile.

La lente EyeMax ingrandisce, infatti, le immagini e le sposta nella parte periferica della macula. L'adattamento quindi a questo nuovo tipo di vista in molti casi può essere più facile rispetto alle lenti intraoculari che spostano le immagini in un solo punto. Il risultato ottenibile con questa lente è un significativo incremento del fuoco ottenuto nell'area eccentrica di 10° rispetto al punto centrale di fissazione. Nei pazienti portatori di esiti di maculopatia la parte centrale della retina è danneggiata mentre le zone limitrofe un presentano variabile di capa-

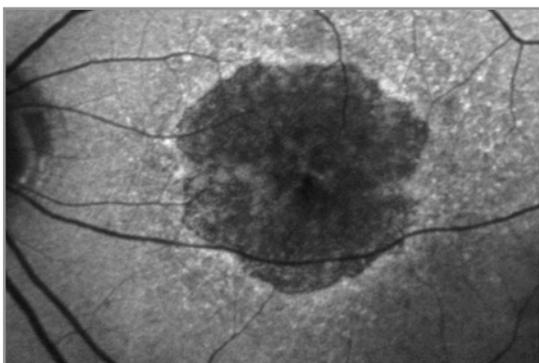


Figura 7 - Maculopatia atrofica.

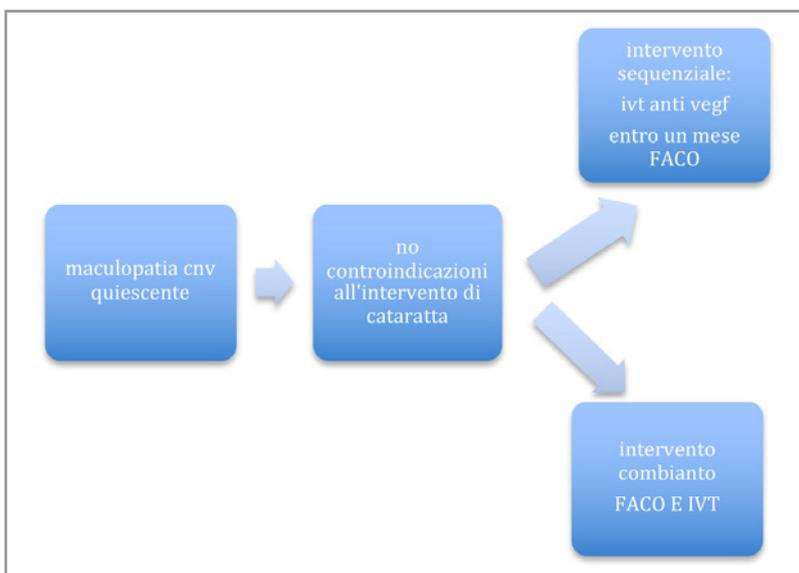


Figura 6 - Workflow cataratta + maculopatia essudativa quiescente.

cità residua (macula vicariante). La capacità di focalizzazione eccentrica della lente EyeMax permette al paziente di utilizzare il sito di fissazione extramaculare che viene scelto con un meccanismo di neuroadattamento.

Chirurgia della cataratta e pucker maculare

La membrana Epiretinica Idiopatica (MER) è una malattia della retina relativamente comune, il cui principale fattore di rischio è rappresentato dall'età.

L'incidenza sulla popolazione varia tra 2.2% e il 28.9%.

La membrana epiretinica e la cataratta si verificano comunemente insieme e il rilevamento, la classificazione e la valutazione di ciascun fattore devono essere analizzati con cura nel decidere se eseguire o meno l'intervento combinato o sequenziale.

La gravità dell'ERM è la considerazione più importante nel determinare se la chirurgia debba essere combinata o sequenziale. I cambiamenti qualitativi e quantitativi della distorsione, metamorfopsia e micropsia, possono aiutare a distinguere l'influenza dell'ERM dalla cataratta e determinare quale approccio chirurgico sia



Figura 8 - Pucker maculare.

più vantaggioso.

Gli studi hanno dimostrato un beneficio positivo ed equivalente della chirurgia combinata rispetto alla chirurgia sequenziale, con miglioramenti della vista da 0,2 a 0,3 logMAR (circa 2-3 linee di Snellen) nel postoperatorio. Tuttavia, a nostra conoscenza, nessuno studio di grandi dimensioni ha analizzato l'esito visivo della sola chirurgia della cataratta negli occhi con ERM coesistente. La chirurgia della cataratta negli occhi con ERM primaria, in media, può portare a un miglioramento dell'acuità visiva ma tassi più elevati di edema maculare cistoide e un guadagno dell'acuità visiva postoperatoria inferiore rispetto alla chirurgia della cataratta negli occhi senza ERM primaria.

L'edema maculare cistoide si è sviluppato in 57 su 663 occhi ERM (8,6%) e 1731 su 125 435 occhi di riferimento (1,38%). Gli occhi con ERM e VA di 20/40 o meno hanno mostrato maggiori benefici dopo l'intervento di cataratta rispetto a quelli con una migliore visione preoperatoria.

Tuttavia, rispetto agli occhi senza ERM, sono stati osservati tassi più elevati di edema maculare cistoide e un guadagno dell'acuità visiva postoperatoria inferiore.

Eseguire infatti prima l'intervento di cataratta potrebbe peggiorare la trazione, lo spessore maculare e alcuni sintomi riferiti dal paziente

come la metamorfopsia e dall'altra parte aumentare l'incidenza dei tassi di edema maculare cistoide.

Eseguire la chirurgia della cataratta DOPO in pazienti vitrectomizzati porterebbe a:

- *Instabilità della zonula / lesioni pregresse CP*
- *Variazioni di profondità della camera anteriore*
- *Rischio di riapertura del foro maculare (postoperatorio)*
- *Possibile peggioramento della maculopatia*

Alla luce di queste evidenze possiamo quindi dire che la chirurgia combinata del cristallino e della MER dovrebbe essere l'approccio preferibile per ridurre l'alto tasso di sviluppo di cataratta a seguito della chirurgia vitreo retinica al fine di migliorare l'acuità visiva precoce.

Chirurgia della cataratta e maculopatia diabetica

Si stima che, oggi, il 4% della popolazione mondiale sia diabetica e che circa 2/3 di questa sviluppi la cataratta in età precoce rispetto ai pazienti senza diabete.

I pazienti diabetici operati di cataratta possono andare incontro frequentemente allo sviluppo di un edema maculare clinicamente significativo. Ciò è dovuto, da un lato, all'aumento della permeabilità vascolare dei fragili capillari retinici e, dall'altro, al rilascio dei mediatori angio-

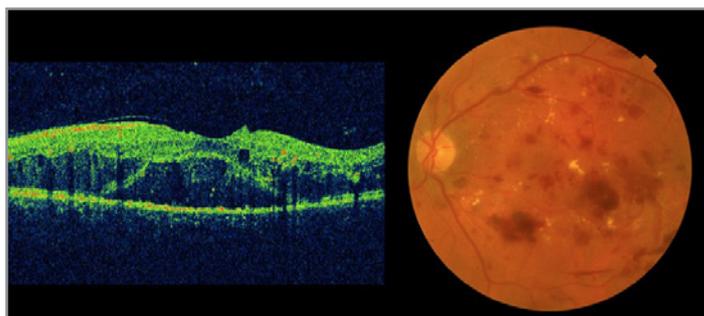


Figura 9 - Maculopatia diabetica.

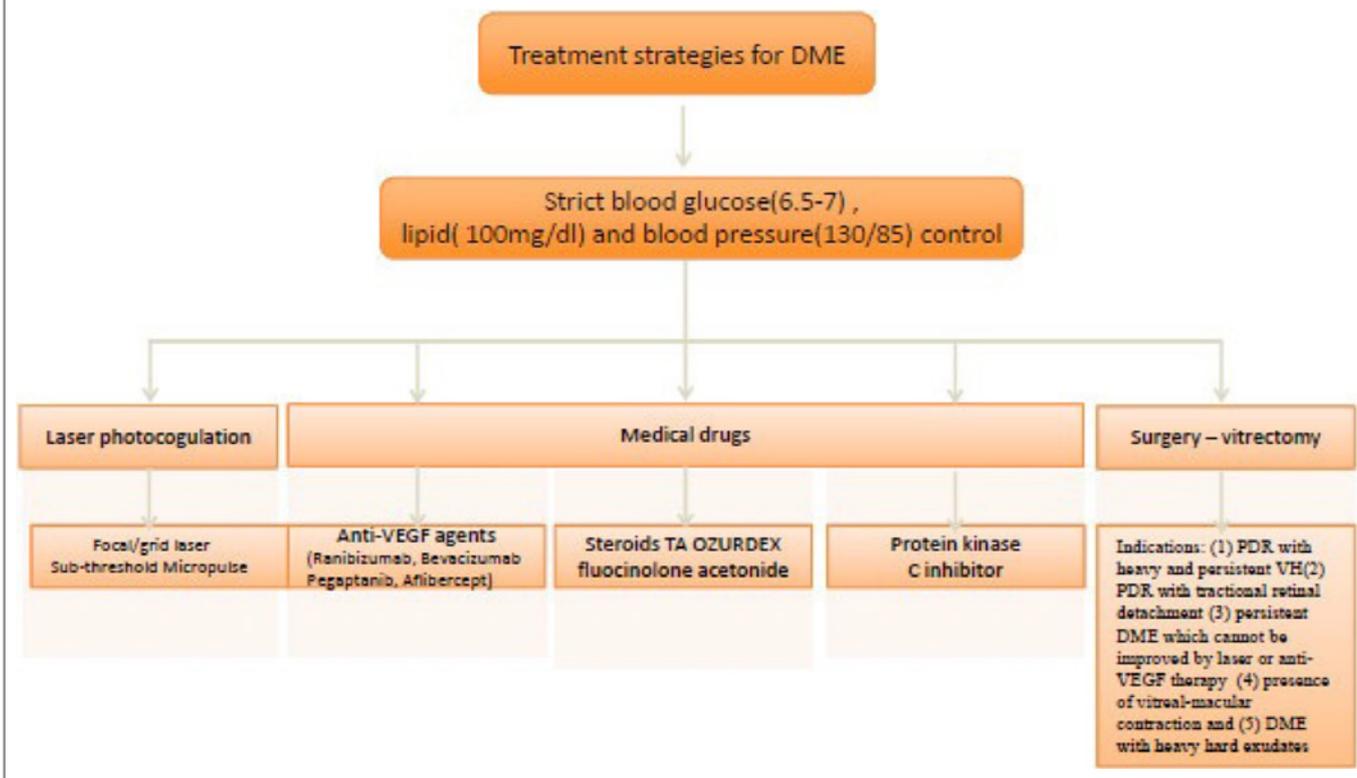


Figura 10 - Workflow cataratta e maculopatia diabetica.

genici e infiammatori a seguito dell'intervento. La chirurgia della cataratta può indurre un aumento dell'edema maculare diabetico se preesistente e portare ad un limitato recupero visivo a 3 mesi.

È stato dimostrato che il 22% dei pazienti diabetici va incontro ad un aumento dello spessore retinico centrale maggiore del 30% a 1 mese di distanza dall'intervento di facoemulsificazione. Gli occhi senza retinopatia diabetica hanno sviluppato un ispessimento minimo di 18 µm e 14 µm rispettivamente a 1 e 3 mesi, associato ad un miglioramento di circa 2 e 3 linee di visione. Gli occhi con retinopatia diabetica non proliferativa moderata o grave o retinopatia diabetica proliferativa hanno sviluppato un ispessimento di 145 µm e 131 µm rispettivamente a 1 e 3 mesi, associato rispettivamente a <1 e 2 linee di miglioramento dell'acuità visiva.

Sulla base dei risultati ottenuti, per evitare lo sviluppo e/o il peggioramento dell'edema maculare del diabetico, è necessaria dell'EMD essudativo che le terapie intravitreali vengano associate all'intervento di cataratta.

Nella terapia combinata: FACO e ANTI VEGF (IVT al termine della Faco) può essere associato un farmaco anti VEGF o un farmaco cortisonico a lento rilascio. Entrambi hanno dimostrato un ottimo funzionamento nella prevenzione e/o nella terapia dell'Edema maculare diabetico. Bisogna sottolineare che la durata dell'anti VEGF è veramente breve, circa 1 mese. Quindi la terapia con questi farmaci sarebbe molto prolungata, come dimostrato in letteratura.

La terapia con cortisonici a lento rilascio ha dimostrato una uguale efficacia rispetto agli anti VEGF ma soprattutto una durata notevolmente maggiore, consentendo una quantità di iniezioni notevolmente minore nel paragone con gli Anti Vegf.

Per ciò che riguarda le strategie di trattamento non esistono statistiche significative per dire se è meglio una tecnica combinata o sequenziale. Per tale motivo riteniamo di poter affermare che la tecnica combinata di cataratta e IVT di cortisonici a lento rilascio sia al momento la combinazione più efficace da eseguire

in un soggetto con maculopatia diabetica che debba esguire intervento di cataratta.

Quando invece l'EMD è su base trazionale, si eseguirà un intervento di combinato FACO e VITRECTOMIA.

Conclusioni

In conclusione, non esistono evidenze definitive sulla chirurgia della cataratta come fattore di rischio per l'aumento d'incidenza o di progressione della AMD o di viraggio della forma

atrofica in neovascolare. La terapia chirurgica in questi pazienti deve essere preceduta da un'attenta valutazione dell'attività della malattia retinica e dell'acuità visiva preoperatoria, in modo da prevedere in modo più realistico possibile i potenziali benefici legati alla chirurgia e soddisfare le aspettative del paziente.

Resta di assoluta necessità uno stretto follow-up dopo la chirurgia per monitorare eventuali modificazioni suscettibili di trattamento.

REFERENCES

1. *Cross-sectional study of the association between cataract surgery and age-related macular degeneration in the era of phacoemulsification in the national health and nutrition examination survey 2005–2008* - Zhuoting Zhu, Wei Wang, Huan Liao, Stuart Keel, Jian Zhang, Mingguang He - *BMJ Open*. 2020; 10(9): e032745. Published online 2020 Sep 6. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032745.
2. *Cataract surgery and age-related macular degeneration. An evidence-based update* - Line Kessel, Ditte Erngaard, Per Flesner, Jens Andresen, Britta Tendal, Jesper Hjortdal - *Acta Ophthalmol*. 2015 Nov; 93(7): 593–600. Published online 2015 Jan 20. doi: 10.1111/aos.12665
3. *No association between cataract surgery and mitochondrial DNA damage with age-related macular degeneration in human donor eyes* - Karen R. Armbrust, Pabalu P. Karunadharm, Marcia R. Terluk, Rebecca J. Kapphahn, Timothy W. Olsen, Deborah A. Ferrington, Sandra R. Montezuma - *PLoS One*. 2021; 16(10): e0258803. Published online 2021 Oct 19. doi: 10.1371/journal.pone.0258803
4. *Surgery for cataracts in people with age-related macular degeneration* - Heather Casparis, Kristina Lindsley, Irene C Kuo, Shameema Sikder, Neil M Bressler, Cochrane Eyes and Vision Group - *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb; 2017(2): CD006757. Published online 2017 Feb 16. doi: 10.1002/14651858.CD006757.pub4
5. *Does Cataract Surgery Improve the Progression of Age-Related Macular Degeneration? A Meta-Analysis* - Yuanyuan Liu, Qinhua Cai - *J Ophthalmol*. 2020; 2020: 7863987. Published online 2020 Sep 27. doi: 10.1155/2020/7863987
6. *Management of Cataract in Patients with Age-Related Macular Degeneration* - Hemal Mehta - *J Clin Med*. 2021 Jun; 10(12): 2538. Published online 2021 Jun 8. doi: 10.3390/jcm10122538
7. *Cost-Utility Analyses of Cataract Surgery in Advanced Age-Related Macular Degeneration* - Yingyan Ma, Jiannan Huang, Bijun Zhu, Qian Sun, Yuyu Miao, Haidong Zou - *Optom Vis Sci*. 2016 Feb; 93(2): 165–172. Published online 2016 Jan 27. doi: 10.1097/OPX.0000000000000772
8. *Diabetic retinopathy and diabetic macular oedema pathways and management: UK Consensus Working Group* - Winfried M. Amoaku, Faruque Ghanchi, Clare Bailey, Sanjiv Banerjee, Somnath Banerjee, Louise Downey, Richard Gale, Robin Hamilton, Kamlesh Khunti, Esther Posner, Fahd Quhill, Stephen Robinson, Roopa Setty, Dawn Sim, Deepali Varma, Hemal Mehta - *Eye (Lond)* 2020 Jun; 34(Suppl 1): 1–51. Published online 2020 Jun 5. doi: 10.1038/s41433-020-0961-6 - Correction in: *Eye (Lond)*. 2020 Oct; 34(10): 1941–1942.
9. *Recurring themes during cataract assessment and surgery* - Shruti Chandra, Sobha Sivaprasad, Paul G. Ursell, Khayam Naderi, David O'Brart, Amar Alwitry, Zahra Ashena, Mayank A. Nanavaty - *Eye (Lond)* 2021 Sep; 35(9): 2482–2498. Published online 2021 Apr 29. doi: 10.1038/s41433-021-01548-4
10. *Visual Acuity Outcomes after Cataract Surgery in Patients with Age-Related Macular Degeneration: Age-Related Eye Disease Study Report No. 27* - Farzin Forooghian, Elvira Agrón, Traci E. Clemons, Frederick L. Ferris, 3rd, Emily Y. Chew - *Ophthalmology*. Author manuscript; available in PMC 2011 Jan 14. - Published in final edited form as: *Ophthalmology*. 2009 Nov; 116(11): 2093–2100. Published online 2009 Aug 22. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.04.033

11. *Surgery for cataracts in people with age-related macular degeneration* - Heather Casparis, Kristina Lindsley, Neil B Bressler - *Cochrane Database Syst Rev*. Author manuscript; available in PMC 2014 Dec 10. - Published in final edited form as: *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (1): CD006757. Published online 2009 Jan 21. doi: 10.1002/14651858.CD006757.pub2 - Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jun 13; 6: CD006757.
12. *Visual Acuity after Cataract Surgery in Patients with Age-Related Macular Degeneration. Age-Related Eye Disease Study 2 Report No. 5* - Nancy Huynh, Benjamin P. Nicholson, Elvira Agrón, Traci E. Clemons, Susan B. Bressler, Philip J. Rosenfeld, Emily Y. Chew, the AREDS2 Research Group - *Ophthalmology*. Author manuscript; available in PMC 2015 Jun 1. - Published in final edited form as: *Ophthalmology*. 2014 Jun; 121(6): 1229–1236. Published online 2014 Mar 7. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.12.035



Amedeo Lucente

Oculista Libero Professionista



Le cellule gangliari retiniche: note di istologia e valutazione tomografica

Abstract: Le cellule gangliari retiniche costituiscono il punto di raccolta e passaggio del messaggio visivo che inizia nei coni e bastoncelli. Sono il cardine centrale per l'acuità visiva. La loro determinazione numerica morfologica e di relazione con gli altri elementi cellulari retinici costituisce il punto centrale della ricerca moderna sul glaucoma. Il loro studio anatomo-fisiologico è appena agli esordi, almeno per le possibilità cliniche e diagnostiche di diffuso utilizzo. Questo articolo prende spunto dalla letteratura più recente, non senza confrontarsi con la personale esperienza, tenta di dare uno sguardo ai progressi dell'imaging retinico, e prospetta alcuni possibili nuovi argomenti interpretativi nella patogenesi del glaucoma.

Keywords and abbreviations: AO Adaptive Optics, AO-OCT Adaptive Optics–Optical Coherence Tomography, cpRNFL circumpapillary Retinal Nerve Fiber Layer, HD Hemifield Defect, GCC Ganglion Cell Complex, GCIPL Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer, IOP Intra Ocular Pressure, IPL Inner Plexiform Layer, mRNFL macular Retinal Nerve Fiber Layer, pRGC photosensitive Retinal Ganglion Cell, RGCs Retinal Ganglion Cells, TFs Transcription Factors.

Introduzione - Istologia e fisiologia -

Possibilità di ricerca

Le cellule gangliari retiniche (ganglionari o multipolari) costituiscono il punto di raccolta e passaggio del messaggio visivo che inizia nei coni e bastoncelli. Dopo l'interposizione di cellule bipolari, amacrine ed orizzontali, l'impulso passa, per mezzo degli assoni gangliari, ai neuroni del nucleo o corpo genicolato laterale del talamo. Le afferenze talamiche sono costituite solo per il 10-20% dalle connessioni di provenienza retinica.

La formazione reticolare, rete di fibre e centri

nervosi che ha inizio dal bulbo e attraversa le strutture del tronco dell'encefalo raggiungendo il talamo, determina nel corpo genicolato laterale la stragrande maggioranza delle sinapsi presenti; è un importante centro di integrazione sensitivo-motoria.

Essa ha a un ruolo nella modulazione e trasmissione del flusso delle informazioni visive verso la corteccia primaria; si suppone possa intervenire sul meccanismo della cosiddetta attenzione visiva.

Dopo tale relè gli impulsi visivi, attraverso le radiazioni ottiche o fascicoli genicolo-calcar-

ni di Gratiolet (Louis Pierre Gratiolet, anatomista e zoologo francese, 1815 – 1865), terminano al polo occipitale dell'encefalo, nelle aree 17, 18 e 19, striata, parastriata e peristriata, secondo il neurologo tedesco Korbinian Brodmann (1868 – 1918) che individuò 52 regioni cerebrali distinte per caratteristiche di citoarchitettura (Fig. 1).

Su di esse convergono tutti gli stimoli provenienti dai fotorecettori, circa 120.000.000 bastoncelli e 6.000.000 di coni, con l'interposizione 35.000.000 cellule bipolari [1,2].

S.L. Polyak ha studiato lungamente la struttura e funzione visiva della retina.

Ha classificato le gangliari in cellule M (magnae, grandi, alpha o parasol cells), circa il 5%, e cellule P (parvae, piccole, beta o midget cells), circa il 90%.

Tale differenziazione permane nel corpo genicolato del talamo. In fovea troviamo quasi esclusivamente cellule P connesse, tramite una bipolare, a un singolo cono. Il restante 5% è costituito da cellule non M-non P, con funzioni ancora incerte. Tra queste ci sono le pRGC, photosensitive Retinal Ganglion Cell, 1% delle non M-non P, coinvolte, secondo recenti ricerche di *Berson D.M. et al.*, nel ritmo circadiano del sonno/veglia [3].

Le RGCs Retinal Ganglion Cells sono neuroni multipolari.

I loro dendriti contraggono sinapsi nello strato plessiforme interno oltre che con le bipolari con le cellule amacrine, mentre i loro assoni (1.000.000/1.200.000) convergono a formare il nervo ottico.

Il loro corpo cellulare (pirenoforo o soma) è si-

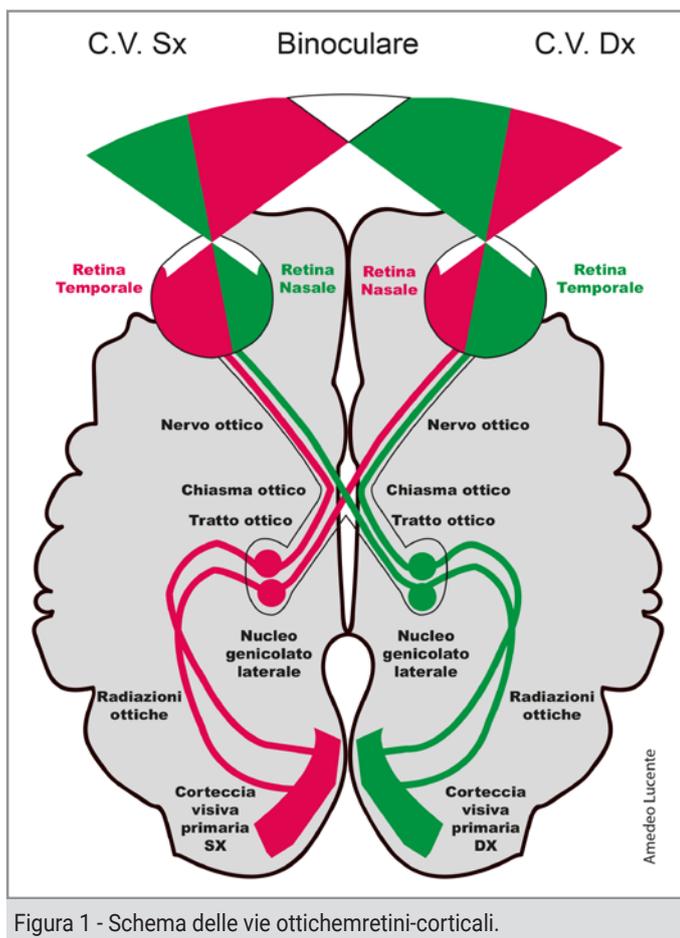


Figura 1 - Schema delle vie ottiche-retinico-corticali.

tuato nello slab retinico che ne prende il nome, strato gangliare o multipolare (Fig. 2) [1→4].

Il complesso GCC Ganglion Cell Complex è composto da tre strati: il Retinal Nerve Fiber Layer RNFL, il Ganglion Cell Layer GCL e l'Inner Plexiform Layer IPL.

Le RGCs si estendono istologicamente e topograficamente pertanto nel:

- a) *RNFL Retinal Nerve Fiber Layer, strato delle fibre ottiche, costituito dagli assoni, neuroglia e astrociti;*
- b) *GCL Ganglion Cell Layer, strato dei corpi delle cellule gangliari, costituito dai pirenofori;*
- c) *IPL Inner Plexiform Layer, strato plessiforme interno, costituito dai dendriti.*

Nel corso della vita si ha una fisiologica perdita di cellule gangliari ritenute elementi cellulari

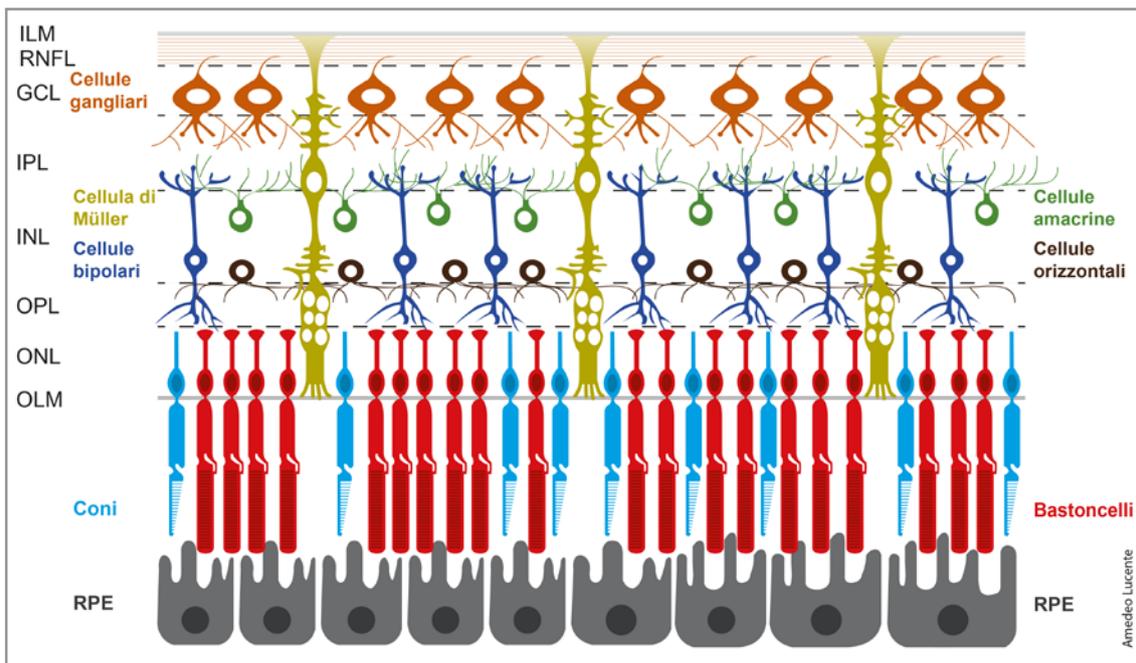


Figura 2 - Schema delle cellule retiniche. (GCL Ganglion Cell Layer, ILM Inner Limiting Membrane, INL Inner Nuclear Layer, IPL Inner Plexiform Layer, OLM Outer Limiting Membrane, ONL Outer Nuclear Layer, OPL Outer Plexiform Layer, RNFL Retinal Nerve Fiber Layer, RPE Retinal Pigment Epithelium).

perenni; tale perdita è stimata del 33% all'età di 75 anni, la diminuzione/anno di 5000/9000 unità [3,4].

È un dato acquisito dalla letteratura e dall'esperienza clinica comune che il campo visivo non mostra significativi deficit fintantoché le cellule gangliari non siano significativamente diminuite [3,4].

Si ritiene che sia necessario una perdita tra il 25% e il 35% delle RGCs per produrre anomalie sensibilmente riscontrabili al campo visivo [5]. Sperare di individuare segni funzionali significativi nelle fasi iniziali del glaucoma è pertanto pura velleità clinica.

La vitalità degli assoni del nervo ottico, fondamentale per il trasporto dei messaggi visivi, è assicurata dal loro pirenoforo.

Gli assoni senza ribosomi, sono ricchi di mitocondri; privi di sintesi proteica autonoma, traggono nutrimento dal citoplasma del loro soma [6].

Esistono nei mammiferi assoni di varia lunghezza, da un millimetro fino a un metro e oltre.

La loro dipendenza biologica dal citoplasma garantisce il necessario nutrimento, presupposto per un corretto flusso assonico.

Le fibre ottiche di provenienza foveale sono il 30/50% di tutte le fibre retiniche. Molto sottili, sono di pertinenza delle cellule gangliari P; il 90% di tutte le gangliari retiniche sono midget cells (Fig. 3a, Fig. 3b).

A queste cellule è deputata la fine visione discriminativa; i loro messaggi vengono trasportati principalmente alla corteccia visiva primaria V1, area 17 di Brodmann [6,7].

L'invecchiamento e l'elevata pressione oculare IOP Intra Ocular Pressure sono tra i fattori i più dannosi per le RGCs favorendo l'apoptosi e, successivamente, la loro perdita.

Il goal sarebbe conoscere le mutazioni di forma che interessano il soma, i dendriti e gli assoni delle RGCs che precedono l'apoptosi e la morte cellulare.

Oltremodo utile sarebbe tenere sotto controllo il numero complessivo delle RGCs e verificare

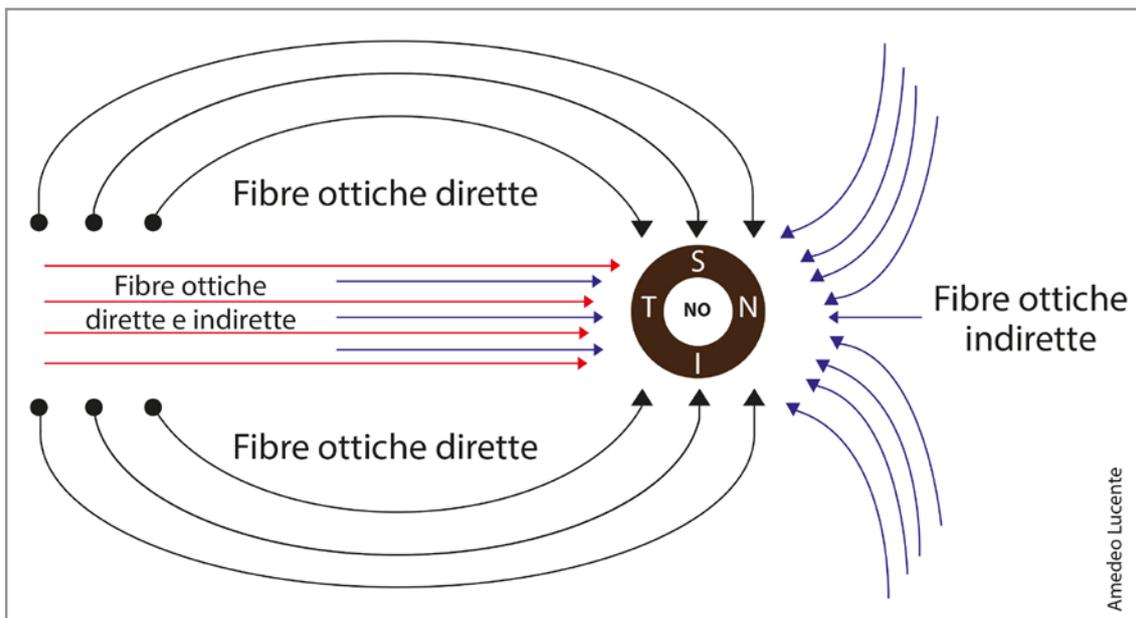


Figura 3a - Rappresentazione semplificata dell'anatomia dello strato di fibre nervose retiniche rispetto al nervo ottico.

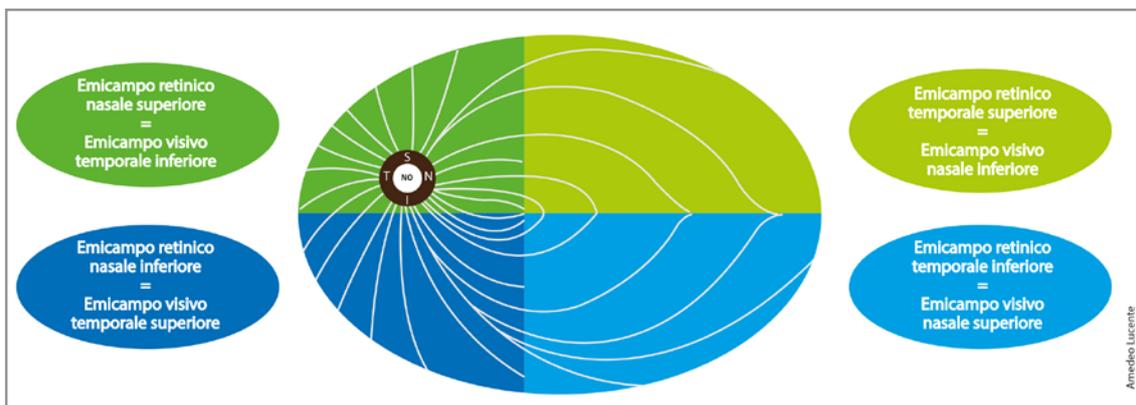


Figura 3b - Rappresentazione semplificata della corrispondenza tra emicampi retinici ed emicampi visivi.

- Le fibre che trasportano informazioni dal campo visivo periferico temporale (contribuiscono al tratto ottico controlaterale, fibre incrociate), entrano nel nervo ottico dal lato nasale della retina (N).
- Le fibre che trasportano informazioni dal campo visivo periferico nasale (contribuiscono al tratto ottico omolaterale, fibre non incrociate), sono disposte al di sopra e al di sotto del fascio maculopapulare; entrano nel nervo ottico dai lati superiore (S) e inferiore (I) della retina.
- Il fascio maculopapulare entra dal lato temporale della retina (T); contiene fibre che servono il campo visivo temporale centrale (contribuiscono al tratto ottico controlaterale, incrociato) e al campo visivo nasale centrale (contribuiscono al tratto ottico omolaterale, non incrociato).

se la loro diminuzione si discosta dal normale decremento fisiologico secondo l'età, avendo un valido database di riferimento.

Inoltre sarebbe di assoluto interesse capire quale parte della cellula gangliare mostra per prima i segni di sofferenza da elevata IOP.

Le difficoltà per ottenere tali traguardi sono enormi. I numerosi sottotipi di RGCs (nei topi

e nei principali animali ne sono stati individuati 42) non avvicinano certamente, almeno per ora, il raggiungimento di questi obiettivi. La suddivisione in sottotipi è basata su parametri morfologici, funzionali, genetici ed immunoistochimici.

Nonostante questi studi, iniziati con le indagini istologiche di inizio Novecento ad opera di

Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) medico, istologo e patologo spagnolo, premio Nobel per la medicina nel 1906, considerato il padre delle moderne neuroscienze, non si è arrivati ad una classificazione universalmente accettata [9].

Il criterio più seguito nelle ricerche per caratterizzare queste cellule resta per ora rilevare la loro risposta funzionale alla luce, distinguendo cellule RGCs ON e RGCs OFF [8,9].

RGCs e dintorni

Da non molto si è dimostrato che i fattori di trascrizione, TF Transcription Factors, come il TFs, Math5 e Brn3b, se utilizzati insieme, sono in grado di riprogrammare nei topi le cellule mature del Müller, trasformandole e mutandole in RGC.

Le RGCs, così riprogrammate, sono capaci di estendere lunghi assoni con proiezioni intra-re-

tiniche ed extra-retiniche attraverso l'intero percorso visivo, mostrando proprietà elettrofisiologiche tipiche delle cellule neuronali; queste cellule derivate dalle Müller sono capaci inoltre di migliorare le risposte visive retiniche. *Song Kwon et al.*, in una loro ricerca, forniscono la prova di quanto finora discusso: le cellule del Müller dei mammiferi possono essere riprogrammate sotto l'influenza di definiti fattori TF, e rigenerare in vivo RGCs. Affermano che la nanotecnologia può superare i limiti dell'attuale terapia medica nel glaucoma attraverso l'incapsulamento e coniugazione di farmaci idonei ad abbassare la IOP in associazione ad agenti antifibrinolitici utilizzando nanoparticelle biodegradabili e/o biocompatibili a rilascio prolungato [10].

Gli autori concludono il loro lavoro affermando che la "nanofarmacologia" può essere utile in

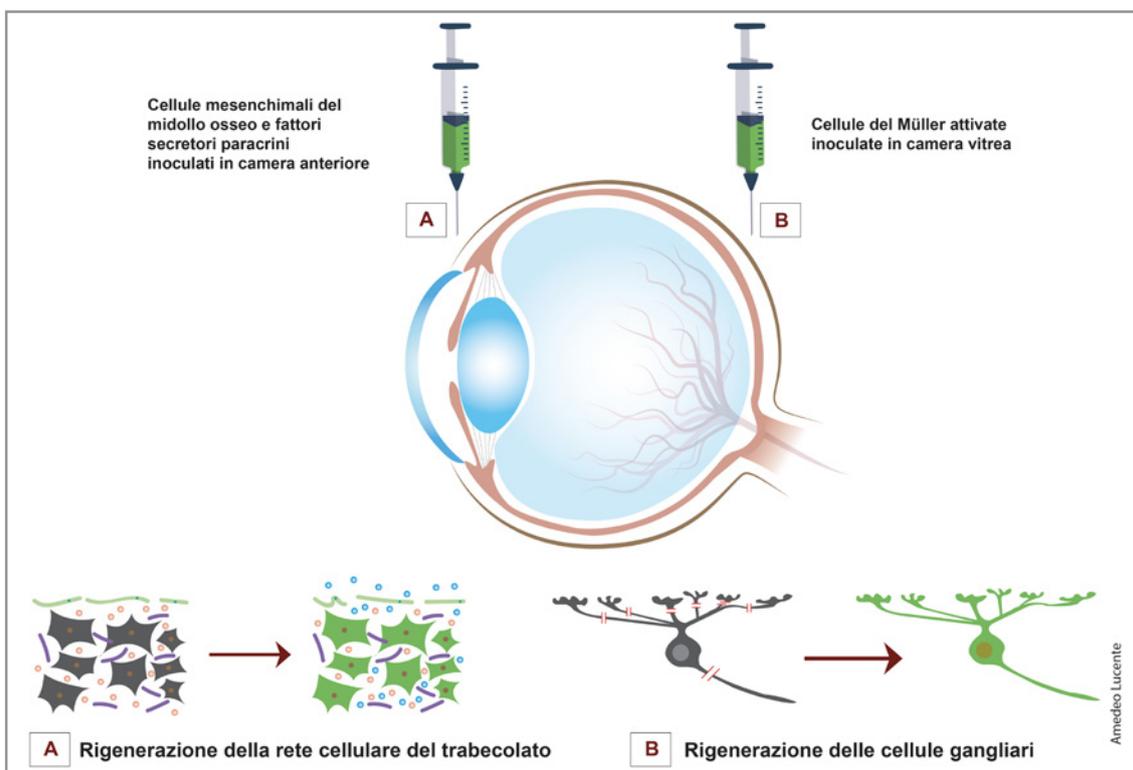


Figura 4a - Rigenerazione delle cellule del trabecolato e delle cellule gangliari retiniche. L'inoculazione di fattori neurotrofici rilasciati da cellule staminali mesenchimali del midollo osseo in camera anteriore può rigenerare le cellule del trabecolato corneale (trabecular meshwork), con diminuzione della IOP; l'inoculazione di cellule del Müller attivate in camera vitrea può indurre la rigenerazione delle cellule gangliari retiniche. (Ricerche di Song Kwon et al.; riferimento bibliografico n° 10).

varie forme inclusi colliri, lenti a contatto e inserti oculari, tenendo conto anche la comodità dei pazienti.

Supportato da questi promettenti risultati, la rigenerazione delle cellule oculari danneggiate del trabecolato e la sostituzione delle RGCs sono l'ambizioso obiettivo primario da raggiungere.

Le cellule staminali mesenchimali oltre a quelle della glia del Müller possono quindi secernere fattori neurogeni e innescare efficacemente la rigenerazione di cellule specifiche come quelle del trabecolato e RGCs [10].

Questi nuovi dati potrebbero essere forieri di approcci terapeutici alternativi, promettenti nel glaucoma e nelle altre neuropatie ottiche (Fig. 4a, Fig. 4b). In biologia cellulare la capacità funzionale differisce in relazione l'età delle singole unità cellulari; tali differenze si esaltano per gli elementi cellulari perenni, per definizione incapaci a replicarsi in live.

Pei Ying Lee et al., hanno esaminato in animali da esperimento come l'età influenzi la capacità di recupero funzionale delle RGCs dopo aumento della IOP, in particolare innalzandola a 50 mmHg per 30 min [11].

Nei topi con tre mesi di vita, il recupero funzionale delle RGCs dopo 7 giorni era pienamente ristabilito rispetto ai topi con 14 mesi di vita (l'età media di un topo varia da 1 a 3 anni).

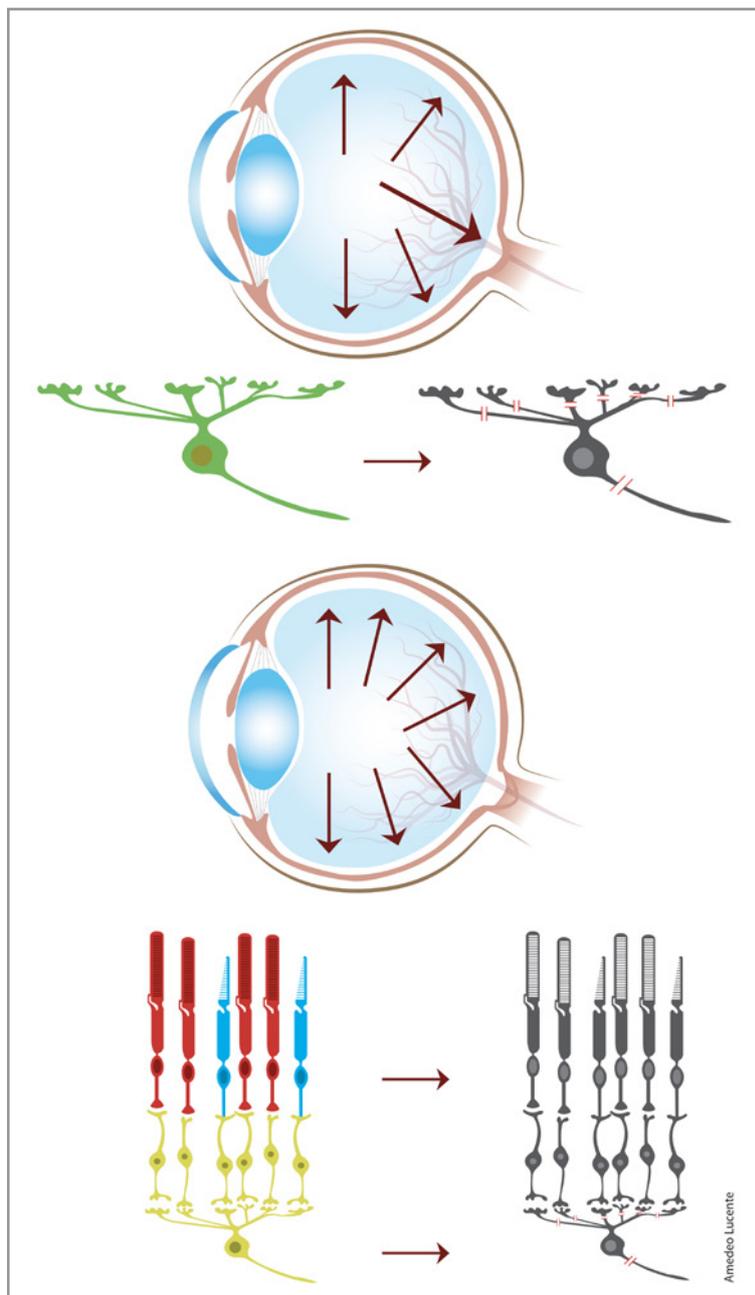


Figura 4b - Schema sperimentale di danno da IOP alle cellule gangliari con alterazione della trasmissione degli impulsi luminosi e alle cellule retiniche, ancora da stabilire e da comprendere (Ricerche di Song Kwon et al.; riferimento bibliografico n° 10).

Le risposte strutturali delle RGCs per lo stress correlato a IOP sono state analizzate attraverso lo studio della morfologia dei dendriti. A questo dato si è arrivati prendendo in considerazione il volume globale delle gangliari. Il volume delle RGCs è stato indagato e rilevato indirettamente, secondo l'incremento/decremento della loro risposta alla luce, come dimo-

strato tra gli altri inizialmente da *Kuffer et al.* fin dal 1953 (ON-RGC e OFF-RGC) [12].

Gli autori hanno evidenziato che il volume cellulare era attenuato in seguito all'aumento della IOP sia nei topi giovani che in quelli più adulti (Fig. 5).

Si è anche scoperto che, in seguito all'elevazione della IOP, la morfologia dei dendriti delle OFF-RGC era diventata meno complessa per volume e forma nei topi giovani; tale effetto non era stato osservato negli occhi dei topi adulti.

Gli autori concludono che la perdita degli adattamenti delle RGCs può spiegare il recupero funzionale ritardato negli occhi dei topi più anziani [9,10].

Altri tre fattori di trascrizione, *Ascl1*, *Brn3b* e *Isl1* sono stati studiati; riescono a convertire efficacemente i fibroblasti in cellule neuronali simili a RGC [11,12].

Jing Wang et al., in una loro recente ricerca, dimostrano che i fibroblasti presentano competenza idonea per accedere al percorso di riprogrammazione verso le RGC [13].

La conversione dei fibroblasti a RGC prevede stati intermedi caratterizzati da risposte simil-infiammatorie transitorie seguite da modificazioni epigenomiche e trascrizionali attive [13].

Il loro studio può fornire inoltre un metodo efficiente per generare RGCs in vista di una potenziale terapia cellulare sostitutiva. L'utilizzo di tali cellule nel glaucoma può aiutare a verificare l'efficacia dei nuovi farmaci per una possibile riprogrammazione neuronale, incrementandone il successo [13].

In un futuro non troppo lontano il crescente fermento scientifico volto a capire e prevenire il danno da IOP sulle gangliari sostituendole con linee di cellule riprogrammabili aprirà sicuramente nuove possibilità nelle terapie oftalmologiche non solo nel glaucoma.

Dati tomografici in evoluzione

Com'è noto il trattamento del glaucoma si basa sulla riduzione della IOP con farmaci, laser o chirurgia. Le potenziali strategie neuroprotettive presenti e future sono indirizzate a mitigare i fattori di rischio. Tra i fattori di rischio la riduzione della neurotrofina, l'eccitotossicità associata al glutammato, l'ipoperfusione e il vasospasmo sono largamente riconosciuti.

Tutti questi fattori si sono dimostrati associati alla perdita di RGC come affermato tra l'altro da *Kuehn et al.* e da *Adams et al.* [14,15].

Tuttavia la mancanza di validi biomarcatori strumentalmente rilevabili, sensibili e affidabili costituisce un gap significativo nel percorso clinico non solo nel glaucoma. In particolare, la loro incerta individuazione non permette di capire quando iniziare la terapia topica, specie nei giovani pazienti ipertesi senza apparenti danni strutturali né particolari fattori di rischio.

Ostacola inoltre di individuare il preciso target pressorio individuale, e decidere lo shift verso una possibile forma di chirurgia, troppo spesso intrapresa con ritardo [14→16].

Gli OCT e OCTA hanno da tempo aperto la strada all'esame tissutale retinico. Comprendere lo stato di salute delle RCGs in live sarebbe un goal straordinario, cambierebbe certamente il management nel glaucoma. La diagnosi strumentale nel glaucoma si basa attualmente su misurazioni relativamente grossolane, come la perimetria, lo spessore RNFL e delle cellule gangliari in macula, GCC Ganglion Cell Complex. Con l'angiografia OCT si può avere una determinazione vascolare della perfusione e densità vascolare sul nervo ottico e in macula, senza peraltro arrivare, ancora efficacemente, sulla lamina cribrosa.

È noto che l'apoptosi delle RGCs si può verificare precocemente; persiste e progredisce durante tutta l'evoluzione del glaucoma, co-

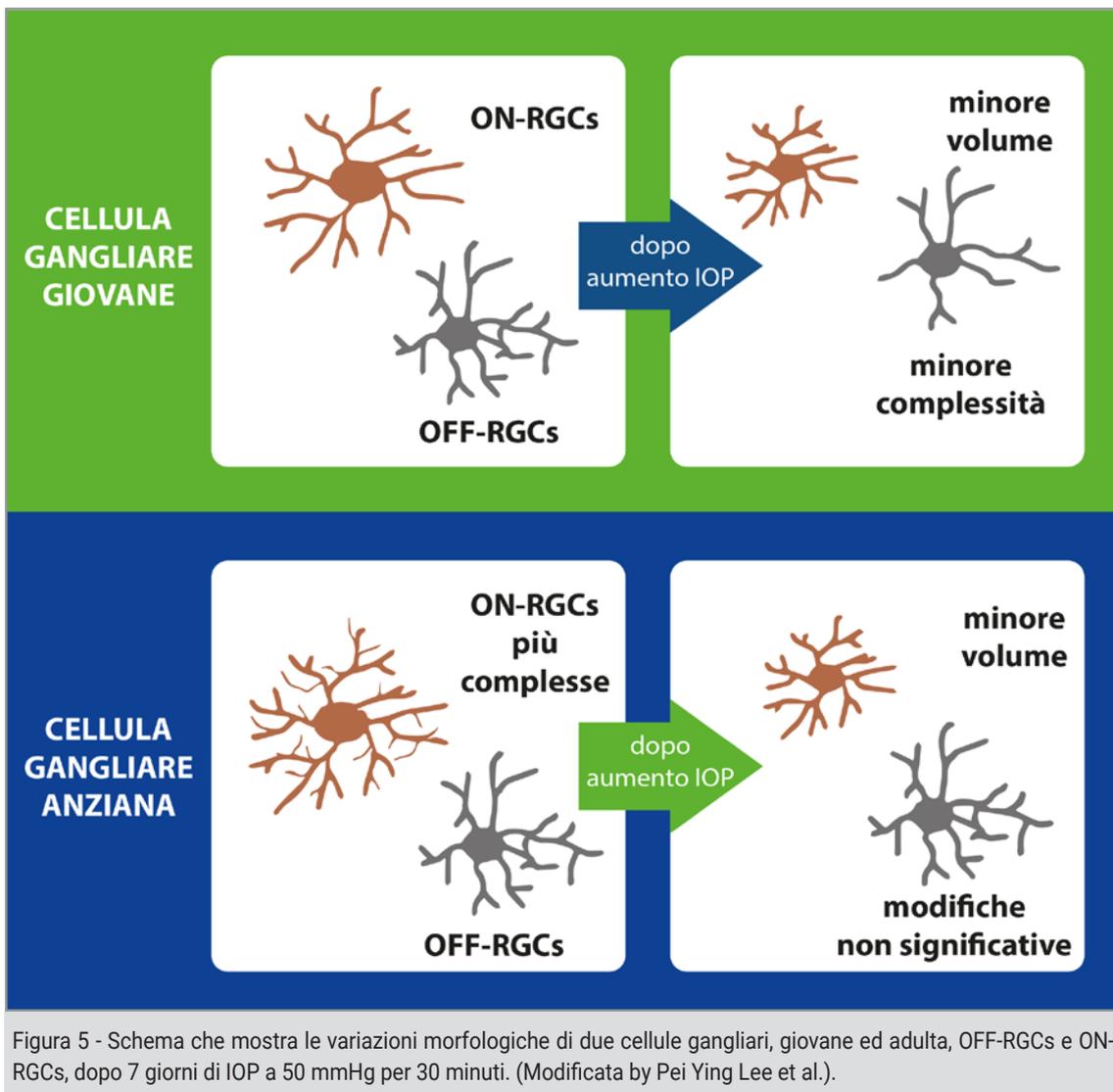


Figura 5 - Schema che mostra le variazioni morfologiche di due cellule gangliari, giovane ed adulta, OFF-RGCs e ON-RGCs, dopo 7 giorni di IOP a 50 mmHg per 30 minuti. (Modificata by Pei Ying Lee et al.).

me descritto mirabilmente alla fine degli anni Novanta, tra gli altri, da *Weber et al.* e *Quigley et al.* [17,18].

Tuttavia, rimangono aperte numerose domande sulle caratteristiche e la natura dei cambiamenti subiti dalle RGCs per elevata IOP e/o per IOP no-target.

Zhuolin Liu et al., in un interessante lavoro del 2021, pongono l'accento sui cambiamenti citologici delle RGCs in corso di glaucoma [19].

Gli autori formulano alcuni interessanti interrogativi:

- *Le RGC si estendono o si restringono dopo la morte delle cellule gangliari vicine?*

- *Qual è la suscettibilità individuale all'aumento della IOP dei vari tipi di cellule gangliari, midget e parasol?*
- *L'alterazione del soma delle RGCs precede la degenerazione dei loro dendriti?*
- *È uguale nelle varie regioni retiniche la suscettibilità al danno delle RGCs?*
- *È possibile rilevare cambiamenti strutturali delle RGCs prima della perdita visiva?*
- *Le modifiche citologiche delle RGCs da IOP come possono essere ostacolate?*

Questi autori hanno cercato le risposte, e nel 2017 sono riusciti, utilizzando AO-OCT Adaptive Optics–Optical Coherence Tomography, ad evi-

denziare per la prima volta il mosaico costituito dalle RGCs nell'area maculare di occhi sani umani [19].

Un limite dell'AO-OCT, conosciuto da tempo e riscontrato anche dagli autori nel loro studio, sono i campi d'indagine limitati. Impossibile per ora avere una imaging retinica AO ad ampio campo. In ottica fisica del resto, all'aumento della risoluzione in tessuto, corrisponde sempre una diminuzione del campo esplorabile! [19].

Fornendo misure strutturali delle RGCs, con l'utilizzo di AO-OCT in diverse regioni maculari si può, con un montaggio tuttavia limitato sopperire, solo in parte, a questo intrinseco limite tecnologico delle AO. Gli autori hanno rilevato con AO-OCT i cambiamenti delle RGCs, la densità per area d'indagine e il loro diametro.

I danni così rilevati sono associati a corrispondenti deficit neuro-retinici, riscontrabili al campo visivo [19].

In particolare gli autori hanno trovato che la densità dei pirenofori delle RGCs nello slab GCL nei pazienti glaucomatosi che presentavano deficit nell'emicampo visivo, Hemifield Defect HD, era $12,799 \pm 7747$ cells/mm² nei 3° centrali, 9370 ± 5572 cells/mm² nei 6° e 2134 ± 1494 cells/mm² nei 12°.

Nei soggetti sani questi valori risultavano nettamente superiori, quasi raddoppiati: $25,058 \pm 4649$ cells/mm² nei 3°, $15,551 \pm 2301$ cells/mm² nei 6° e 3891 ± 1105 cells/mm² nei 12° (P < 0.05 per tutte le aree indagate) [19].

Inoltre il diametro del soma era mediamente più esteso nei glaucomatosi (14.20 ± 2.30 µm) rispetto ai controlli (12.32 ± 1.94 µm) (P < 0.05 per tutte le aree indagate). Questo dato si giustifica per il fatto che in istologia le cellule cosiddette perenni, alla morte delle cellule vicine, solitamente si allargano, si estendono, come si verifica nel mosaico endoteliale corneale, facilmente riscontrabile dopo interventi di cataratta [19].

Gli autori concludono che i dati morfologici evidenziati con AO nello strato GCL, come la più bassa densità dei pirenofori, la loro simmetria, la maggiore estensione del loro soma e l'incremento della variazione di riflettanza rispetto ai controlli sani per età, possono costituire utili, sensibili e promettenti biomarkers nel management del glaucoma [19].

Terminologia tomografica in evoluzione

L'evoluzione degli OCT/OCTA ha determinato l'utilizzo di acronimi per individuare i diversi strati retinici. Nel tempo la terminologia si è modificata al passo con le nuove conoscenze. Gli acronimi (dal greco ἄκρον, àkron, estremità + ὄνομα, ònoma, nome) sia in letteratura che nei printout dei diversi device si alternano, potendo generare incertezze interpretative e difficili i confronti tra i devices.

Da più parti si sente l'esigenza di uniformare la terminologia in tomografia ottica; i parametri elaborati non potranno tuttavia essere sovrapponibili "tout court".

La tomografia a coerenza ottica consente un imaging non invasivo del danno strutturale glaucomatoso che coinvolge il nervo ottico, lo strato di fibre nervose retiniche peripapillari e la regione maculare [20].

Di questi parametri, lo spessore RNFL circum-papillare a 3,4 mm dal bordo del disco ottico rappresenta il dato più studiato e comunemente utilizzato per valutare la perdita strutturale degli assoni delle RGCs nella diagnosi e follow-up del glaucoma [21].

Il complesso delle cellule gangliari maculari GCC Ganglion Cell Complex comprende i tre strati retinici più interni:

- *RNFL Retinal Nerve Fiber Layer;*
- *GCL Ganglion Cell Layer;*
- *IPL Inner Plexiform Layer.*

In questo paziente di 70 anni, senza anamnesi patologica di rilievo, si evidenzia una diminuzione dello spessore delle cellule gangliari in macula senza deficit riscontrabili allo spessore del RNFL. L'esame angiografico non evidenzia attenuazioni vascolari in area maculare. Il campo visivo è indenne. Il contrasto tomografico, di non raro riscontro, tra danno delle cellule gangliari in macula (indicato dalla diminuzione del loro spessore riscontrabile con OCT) e la presenza di uno spessore RNFL abbastanza conservato, non trova facili spiegazioni nella patogenesi del glaucoma. E' sempre necessario escludere altre patologie neurologiche concomitanti, in atto o in fase iniziale, tra tutte l'Alzheimer e il Parkinson, che possono falsare i dati tomografici rilevati, e considerare la loro non rara associazione con il glaucoma.

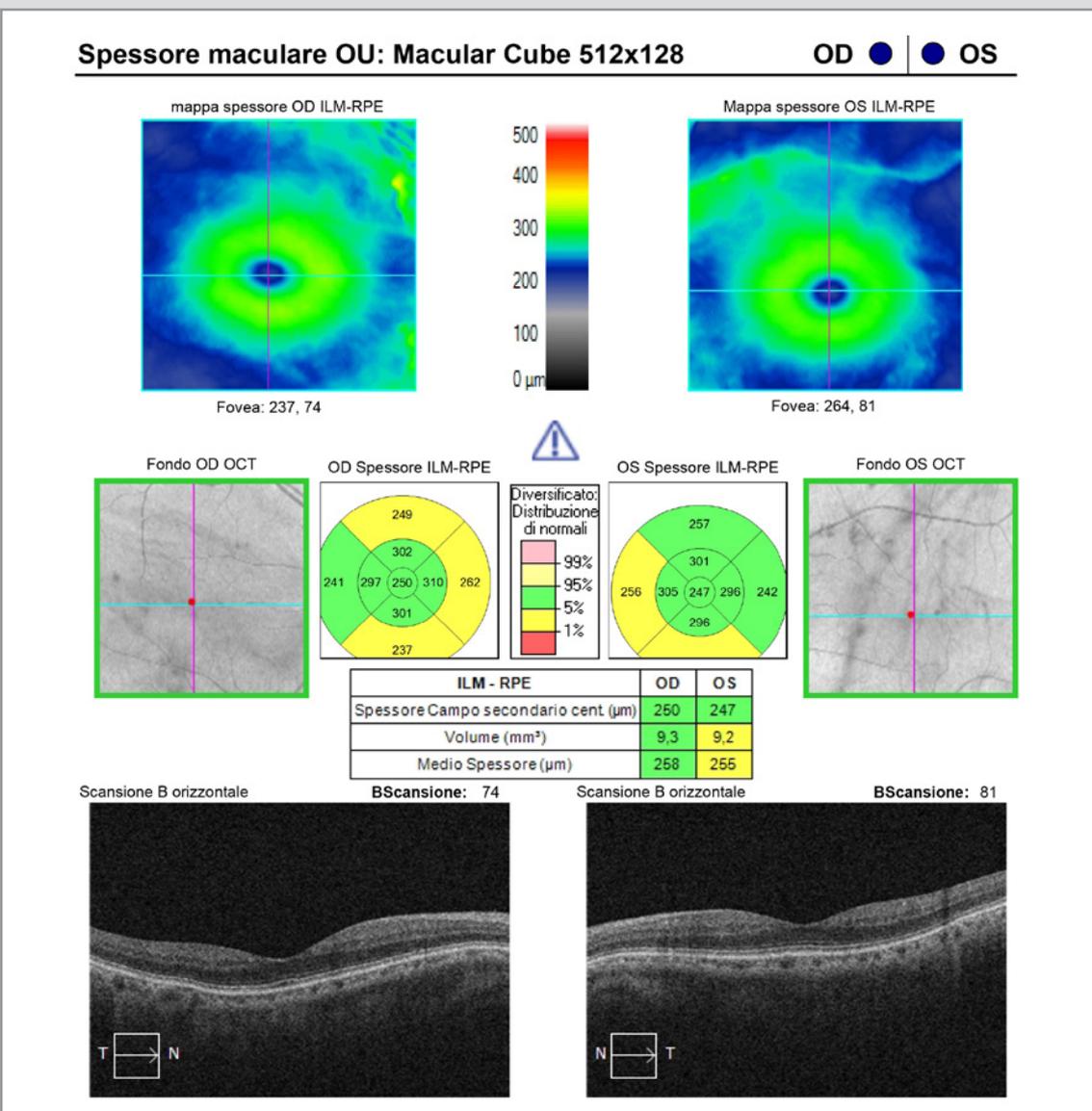


Figura 6a - Spessore maculare OU: Macular Cube 512x128.

La segmentazione in slab traccia il complesso GCC dalla membrana limitante interna al confine esterno dell'IPL. È stato confermato che lo spessore del GCC ha negli occhi glaucomatosi un valore come biomarker superiore rispetto allo spessore della macula complessivamente considerato [22,23].

L'indice GCIPL, Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer, è stato pensato per misurare lo spessore minimo dello strato plessiforme delle cellule gangliari interne.

Maxime Delbarre et al., che hanno introdotto tale parametro nel 2013, sottolineano come tale indice presenti una sensibilità diagnosti-

Analisi RNFL e ONH OU: Optic Disc Cube 200x200

OD ● | ● OS

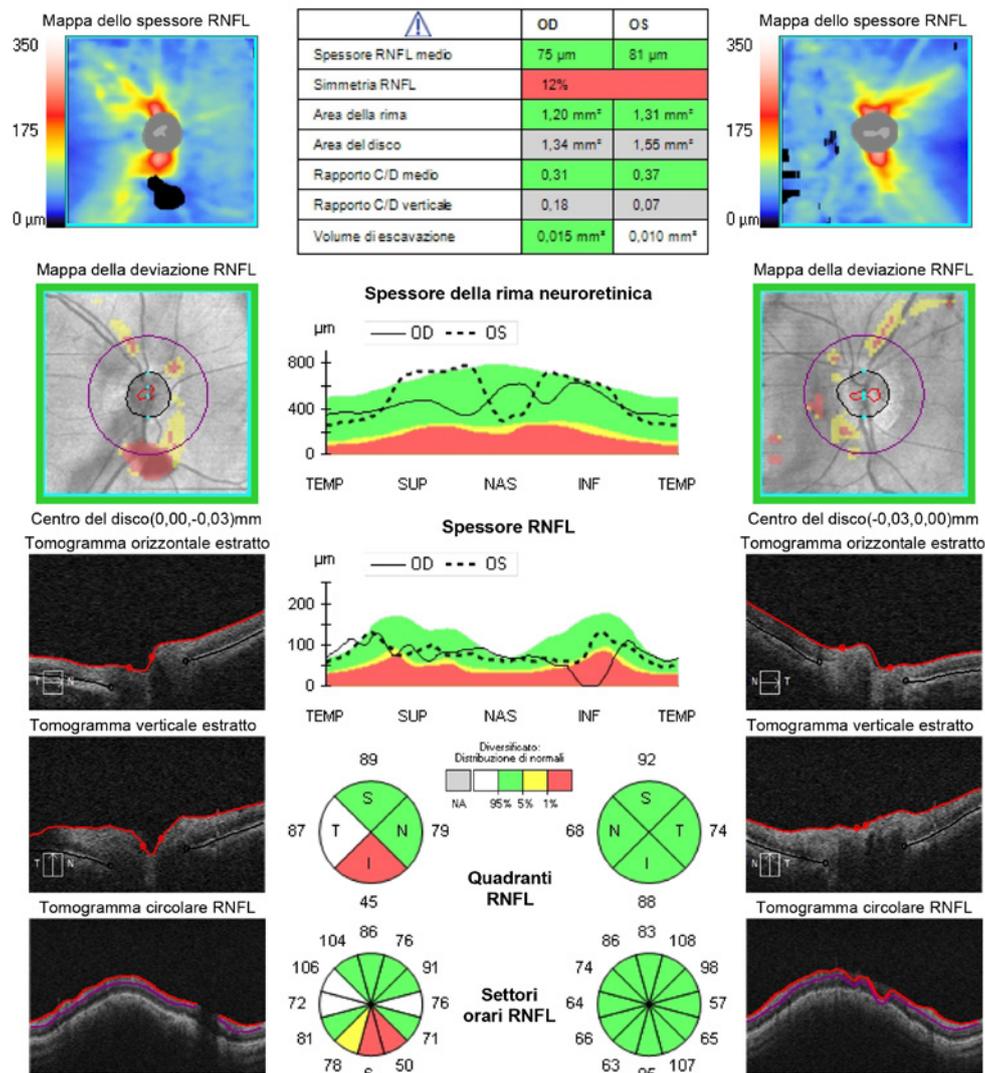


Figura 6b - Analisi RNFL e ONH OU: Optic Disc Cube 200x200. In OD la presenza di un grosso corpo mobile vitreale determina una falsa diminuzione e un'interruzione del tomogramma circolare di RNFL inferiormente, facendo contrassegnare in rosso in relativo quadrante.

ca molto elevata, sia negli stadi iniziali che in quelli moderati ed avanzati del glaucoma, più significativo dell'indice cpRNFL, soprattutto nel monitoraggio clinico [24].

La varietà terminologica che incontriamo dipende dai software utilizzati dai differenti device; questa varietà terminologica può determinare una certa confusione e conferma altresì la non interscambiabilità degli strumenti nel follow-up in uno stesso paziente. Come in parte riferito le RGCs sono localizzate in tre livelli

della retina interna.

Come già precisato lo strato RNFL è formato dagli assoni delle RGCs, GCL è composto essenzialmente dai pirenofori delle RGCs e attraversato da terminazioni delle Müller, mentre lo strato IPL è uno spazio retinico di connessione tra l'insieme dei dendriti delle RGCs, gli assoni delle bipolari, e i processi di collegamento tra le cellule amacrine; IPL manca di elementi citoplasmatici.

Numerosi studi, tra i quali quello di *J. Agostinone*

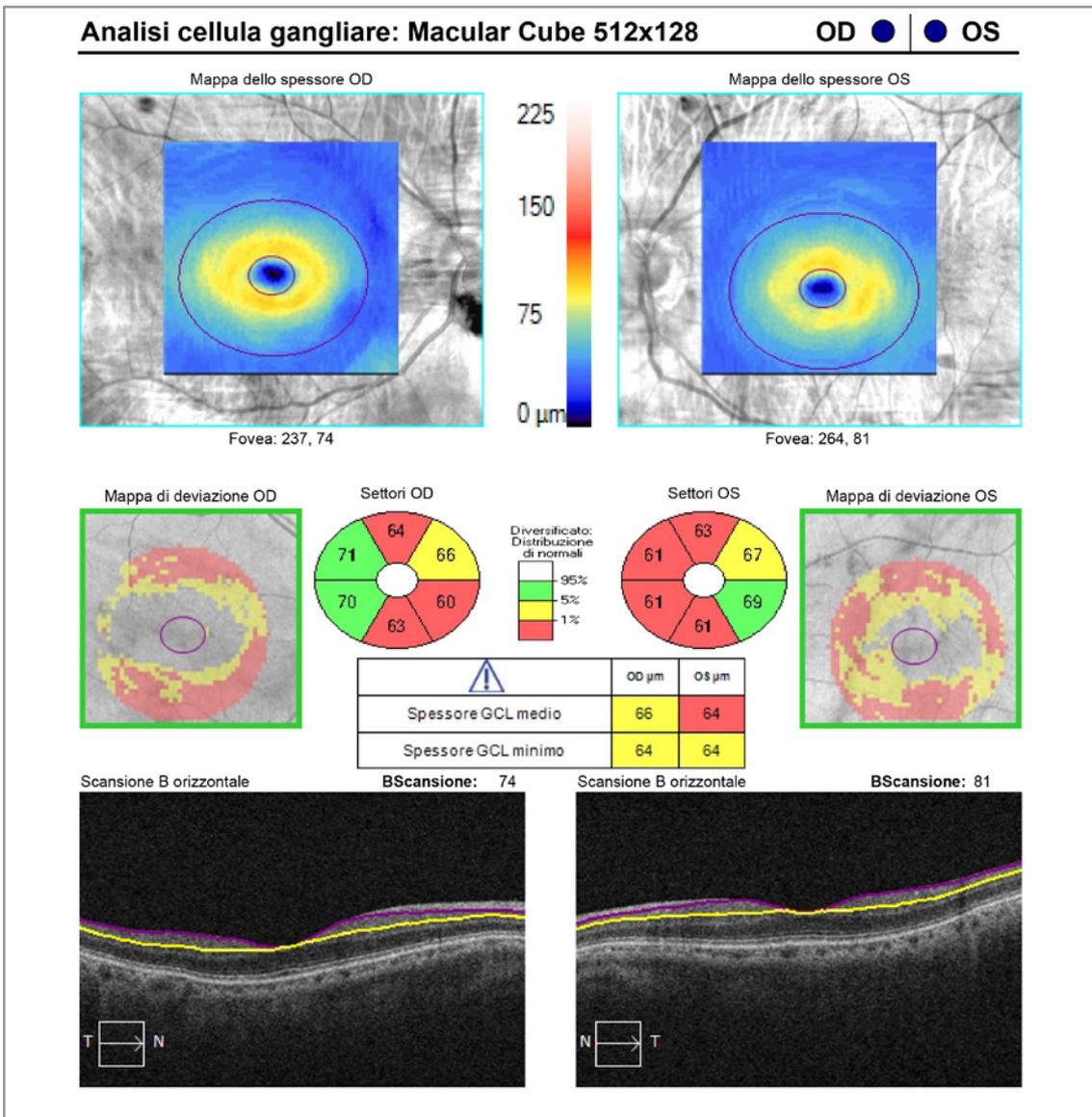


Figura 6c - Analisi cellula gangliare: Macular Cube 512x128.

et al., hanno messo in evidenza i cambiamenti della retina interna in corso di glaucoma [25]. I danni si possono riscontrare negli assoni, nel soma e nei dendriti delle RGCs. Ci sono evidenze scientifiche che individuano le più precoci alterazioni da elevata IOP alle giunzioni sinaptiche e a carico dei dendriti delle RGCs. Tali cambiamenti patologici potrebbero precedere le variazioni patologiche che si verificano negli altri due compartimenti delle gangliari, soma ed assoni [25] (Fig. 6a → Fig. 6e). Inoltre è stato evidenziato che il danno assonale a livello della lamina cribrosa blocca il

trasporto assonico e causa morte delle RGCs [26]. L'imaging sulla lamina cribrosa è ancora un capitolo aperto; gli Swept Source OCT potrebbero offrire a breve alcune risposte in merito [26].

La disputa tecnologica tra gli OCT sulla capacità di individuare i danni delle RGCs, attraverso una più idonea segmentazione retinica, è in pieno svolgimento.

Cirrus SD-OCT Zeiss identifica 3 diversi limiti retinici lineari: la membrana limitante interna, il confine esterno dell'RNFL e il confine esterno dell'IPL [27].

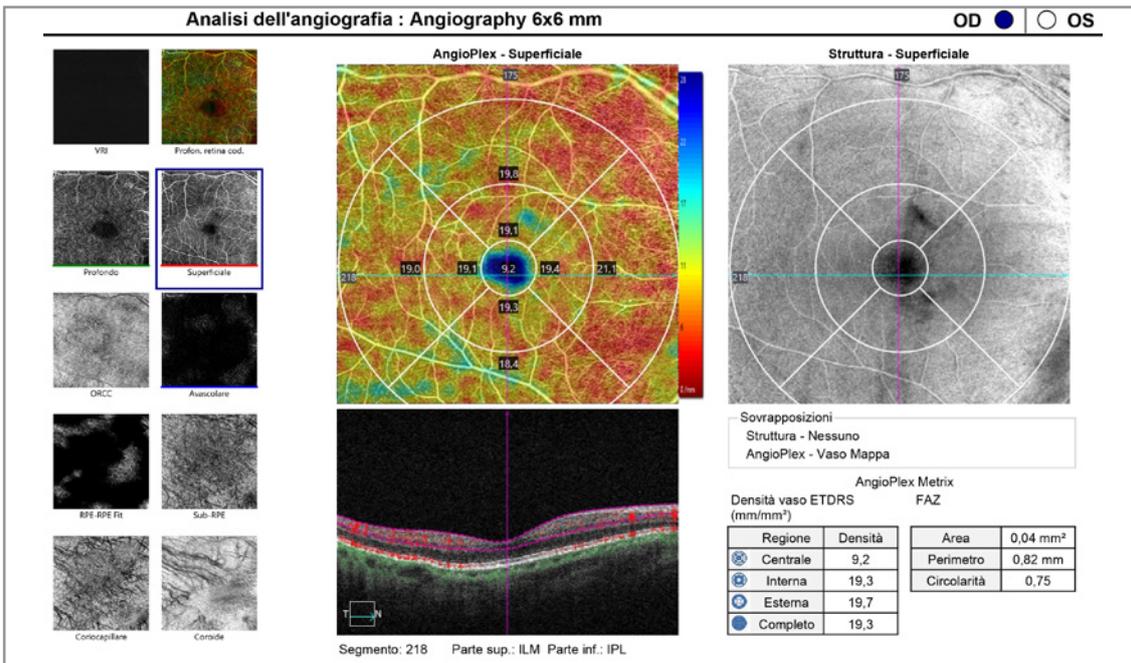


Figura 6d - Analisi dell'angiografia: Angiography 6x6 mm OD.

La distanza tra la membrana limitante interna e il confine esterno dell'RNFL delimita lo spessore RNFL; la distanza tra il confine interno RNFL e il limite esterno dell'IPL è definito come spessore GCIPL, combinazione di GCL e IPL.

Spectralis SD-OCT Heidelberg identifica 4 confini retinici lineari: la membrana limitante interna, il limite tra RNFL e GCL, quello tra GCL e IPL e infine tra IPL e strato nucleare interno INL [27].

Hae Jin Kim et al. recentemente hanno cercato di precisare il valore diagnostico differenziale dei parametri tomografici più utilizzati su 77 occhi di 77 pazienti con glaucoma ad angolo aperto e 59 occhi di 59 soggetti sani, 136 soggetti in totale.

I dati inerenti agli spessori mRNFL, GCL, IPL e cpRNFL nei bulbi glaucomatosi erano tutti significativamente inferiori rispetto ai sani; inoltre gli spessori GCC, mRNFL e GCL, molto sensibili, erano capaci di discriminare gli occhi con glaucoma [28].

Gli spessori determinati da GCC, mRNFL e GCL erano sicuramente capaci di discriminare tra occhi glaucomatosi e sani.

Statisticamente, secondo la curva di ROC, (areas under the curve of receiver operating characteristics AUROCs), mRNFL e GCL non mostravano caratteristiche differenti rispetto a cpRNFL; inoltre GCL era paragonabile a GCIPL, dopo le idonee correzioni (Bonferroni correction). Infine lo spessore globale IPL risultava statisticamente meno significativo e con minori performance rispetto a GCL, GCIPL, e GCC, dove GCC rappresenta la somma di RNFL + GCL + IPL e GCIPL la somma di GCL + IPL [28].

Questi dati contrastano con quelli precedentemente riferiti, che esaltano la sensibilità diagnostica dello spessore IPL, rivendicandone un primato di sensibilità diagnostica. Il valore diagnostico dello spessore di IPL necessiterebbe pertanto di altre conferme, di necessarie maggiori condivisioni [25→28].

Considerazioni e conclusioni

Naturalmente i requisiti fondamentali per qualsiasi modalità d'imaging risiedono nell'accuratezza nel rilevare i dati; tale accuratezza si ba-

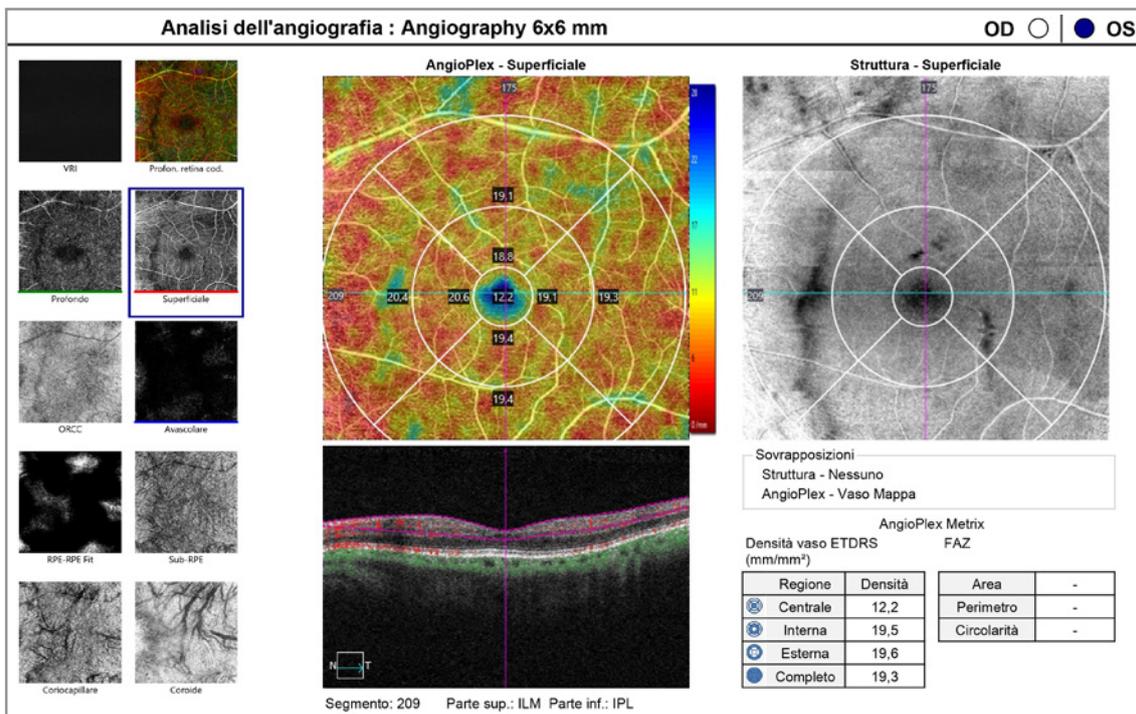


Figura 6e - Analisi dell'angiografia: Angiography 6x6 mm OS

sa fortemente sulla qualità sequenziale delle singole scansioni.

Nella pratica clinica la qualità della scansione tomografica può essere molto variabile; dipende da vari fattori tra cui l'abilità dell'operatore, il movimento saccadico dei bulbi oculari e le opacità dei mezzi ottici. Quando si interpreta una scansione di base e si confrontano le misurazioni nel tempo per il follow-up del glaucoma è importante esaminare attentamente la qualità delle singole acquisizioni prese in considerazione.

Un indicatore della qualità di scansione può essere rilevato dal punteggio d'intensità del segnale; risponde alla qualità dell'immagine ottenuta e viene definito dalle linee guida proprietarie del sistema di rilevamento, riferito in valori numerici e/o alfabetici.

Ad esempio la Carl Zeiss (Meditec, Dublino, CA, USA) utilizza la "forza del segnale SS" e raccomanda valori ≥ 6 su una scala da 0 a 10; Heidelberg Engineering (Heidelberg, Germania) utilizza un "Q score" e raccomanda valori ≥ 15

su una scala da 0 a 40; Optovue Inc. (Fremont, CA, USA) utilizza "Signal Strength Index SSI" e raccomanda valori ≥ 45 per i pattern maculari e ≥ 35 per le scansioni retiniche extra maculari su una scala da 0 a 100.

Gli ingegneri che progettano i software indicano e stabiliscono anche i protocolli di scansione per segmentare gli strati della neuroretina. Prendono in considerazione le differenze di riflettanza tra strati confinanti, mentre gli algoritmi proprietari automaticizzati elaborano le immagini e determinano il relativo spessore, secondo limiti preimpostati, spesso brevettati dai device.

Se l'illuminazione generale è bassa per opacità, floater, artefatti di ammiccamento, movimento degli occhi o errori dell'operatore, la definizione dell'immagine diminuisce; una segmentazione meno accurata determina maggiore variabilità e minore attendibilità di misurazione. Per non parlare delle differenze qualitative delle ottiche tra i vari device, argomento top secret, di cui poco si parla, poco si scrive, di cui poco

o nulla sappiamo. La scienza per essere tale ha necessità di sperimentazioni e necessarie convalide. Secondo una accreditata opinione viene definita come *“Il complesso organico e sistematico delle conoscenze, determinate in base a un principio rigoroso di verifica della loro validità, attraverso lo studio e l'applicazione di metodi teorici e sperimentali”*.

L'evoluzione repentina degli OCT/OCTA in parte giustifica l'entusiasmo nel pubblicare dati sicuramente basati su verifiche validate dalla statistica e da rigosità scientifica, ma che spesso necessitano di ulteriori convalide, di confronti opportuni, di riscontri con altre ed autonome ricerche. Nel frattempo saremo sempre noi a doverci districare tra notizie nuove e appena

consolidate acquisizioni.

È lo scotto che si paga quando una nuova tecnologia si afferma; la curva delle ricerche e pubblicazioni per una nuova tecnologia aumenta inizialmente in modo iperbolico e le pubblicazioni si moltiplicano in modo esponenziale. Si sfornano di continuo nuovi dati che si susseguono, a volte si smentiscono, si implementano, oppure si sommano.

Sì, perché la tomografia a coerenza ottica, nonostante la mole delle ricerche e pubblicazioni, resta ancora una tecnologia nuova.

Il suo esordio negli anni Novanta sembra un tempo ormai lontano, trapassato; non è così per la Scienza.

REFERENCES

- 1) Lucente A. OCT e Glaucoma. *www.ofthalmologiadomani.it* N.2-Anno 2013.
- 2) Lucente A. Le fibre ottiche retiniche. *oftalmologiadomani - N. 2 - Anno 2012*.
- 3) Minervino C. *Relazione tra i parametri morfologici e funzionali in pazienti con differente grado di severità glaucomatosa. Tesi di dottorato di ricerca, imaging molecolare. Coordinatore Prof. Andrea Renda. Scuola di Medicina e Chirurgia. Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche. Università Federico II Napoli.*
- 4) Lucente A. OCT/OCTA: imaging del glaucoma in macula. *www.ofthalmologiadomani.it* Anno XI -2020.
- 5) Balazsi AG, Rootman J, Drance SM, Schultzer M, Yidegiligne HM, Weis MM. The normal human optic nerve. *Ophthalmology*, 1989; 96:1325-8.
- 6) Lucente A. Le fibre ottiche retiniche. *www.ofthalmologiadomani.it* N. 2 -Anno 2012.
- 7) Kerrigan-Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, Kerrigan DF, Mitchell RS. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(3):741-748.
- 8) Marshak D. W. Retinal Ganglion Cells: Anatomy. *Encyclopedia of Neuroscience*. 2009, Pages 211-218.
- 9) Ciriaco Corral-Domenge, Pedro de la Villa, Alicia Mansilla and Francisco Germain. Tools and Biomarkers for the Study of Retinal Ganglion Cell Degeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 4287.
- 10) Song Kwon, Sung Hyun Kim, Dongwoo Khang, Jong Yeon Lee. Potential Therapeutic Usage of Nanomedicine for Glaucoma Treatment. *International Journal of Nanomedicine* 2020;15 5745-5765.
- 11) Pei Ying Lee, Da Zhao, Vickie H. Y. Wong, Vicki Chrysostomou, Jonathan G. Crowston and Bang V. Bui. The Effect of Aging on Retinal Function and Retinal Ganglion Cell Morphology Following Intraocular Pressure Elevation. *Frontiers in Aging Neuroscience*. *Frontiers in Aging Neuroscience*. Maggio 2022- Volume 14 - Articolo 859265.
- 12) Kuffler, S. W. (1953). Discharge patterns and functional organization of mammalian retina. *J. Neurophysiol.* 16, 37-68.
- 13) Jing Wang, Qinghai He, Ke Zhang, Hui Sun, Gong Zhang, Huilin Liang, Jingyi Guo, Lili Hao, Jiangbin Ke, Shuyi Chen. Quick Commitment and Efficient Reprogramming Route of Direct Induction of Retinal Ganglion Cell-like Neurons. *Stem Cell Reports*, Vol. 15, 1095-1110, November 10, 2020.
- 14) Kuehn MH, Fingert JH, Kwon YH. Retinal ganglion cell death in glaucoma: mechanisms and neuroprotective strategies. *Ophthalmol Clin North Am.* 2005;18: 383-395.
- 15) Adams CM, Stacy R, Rangaswamy N, Bigelow C, Grosskreutz CL, Prasanna G. Glaucoma—next generation therapeutics: impossible to possible. *Pharm Res.* 2018;36(2):25.
- 16) Liu Y, Pang IH. Challenges in the development of glaucoma neuroprotection therapy. *Cell Tissue Res.* 2013; 353:253-260.

- 17) Weber AJ, Kaufman PL, Hubbard WC. Morphology of single ganglion cells in the glaucomatous primate retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998; 39:2304–2320.
- 18) Quigley HA. Neuronal death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 1999; 18:39–57.
- 19) Zhuolin Liu, Osamah Saeedi, Furu Zhang, Ricardo Villanueva, Samuel Asanad, Anant Agrawal, and Daniel X. Hammer. Quantification of Retinal Ganglion Cell Morphology in Human Glaucomatous Eyes. *IOVS | March 2021 | Vol. 62 | No. 3 | Article 34 | 2.*
- 20) Liu Z, Kurokawa K, Zhang F, Lee JJ, Miller DT. Imaging and quantifying ganglion cells and other transparent neurons in the living human retina. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114: 12803–12808.
- 21) Lucente A. RNFL: note sulla valutazione tomografica. www.ofthalmologiadomani.it maggio-agosto 2022.
- 22) Gianluca Scuderi, Serena Fragiotta, Luca Scuderi, Clemente Maria Iodice, Andrea Perdicchi. Ganglion Cell Complex Analysis in Glaucoma Patients: What Can It Tell Us? *Eye and Brain* 2020;12 33–44.
- 23) Tan O, Chopra V, Lu AT, et al. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2009;116(12):2305-2314 e 2301-2302.
- 25) Maxime Delbarre; Hussam El Chehab; Marlene Francoz; Jean-Remi Fenolland; Marechal Marie; Jean-Marie Giraud; Frank May; Jean-Paul Renard. Evaluation of segmented macular scans by spectral domain optical coherence tomography in glaucoma. *ARVO Annual Meeting Abstract.* June 2013.
- 26) Agostinone J, Di Polo A. Retinal ganglion cell dendrite pathology and synapse loss: implications for glaucoma. *Prog Brain Res* 2015; 220:199±216.
- 27) Nuschke AC, Farrell SR, Levesque JM, Chauhan BC. Assessment of retinal ganglion cell damage in glaucomatous optic neuropathy: axon transport, injury and soma loss. *Exp Eye Res* 2015; 141:111±124.
- 28) Eun Kyoung Kim, Hae-Young Lopilly Park, Chan Kee Park. Segmented inner plexiform layer thickness as a potential biomarker to evaluate open-angle glaucoma: Dendritic degeneration of retinal ganglion cell. *PLOS ONE.* August 3, 2017.
- 29) Hae Jin Kim, Sang-Yoon Lee, Ki Ho Park, Dong Myung Kim, and Jin Wook Jeoung. Glaucoma Diagnostic Ability of Layer-by-Layer Segmented Ganglion Cell Complex by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *IOVS.* September 2016, Vol. 57, No. 11 j 4800.