

# Oftalmologia Domani.it

NEW: Focus On

Editoriale  
del Direttore

Intervista

Ophthalmology  
in the World

9 Articoli

OD  
Oftalmologia Domani.it®



Anno 2024 • Numero 4.3 • Settembre-Dicembre 2024

6



**Editoriale**

a cura di Antonio Rapisarda

7



**Cosa leggerete in questa edizione**

a cura di Amedeo Lucente

13

**Le interviste di OftalmologiaDomani.It**

a cura di Amedeo Lucente

14



**Le interviste di OftalmologiaDomani.it**

**Corinne Bonnet**

a cura di Amedeo Lucente

20



**Ophthalmology in the World**

**John Brown Miller**

a cura di Amedeo Lucente

28



**Uveiti anteriori acute: come arrivare ad un'ipotesi di diagnosi etiologica con un'attenta osservazione clinica**

Massimo Accorinti, Marta Gilardi, Michela Cecere, Daniele De Geronimo

39



**MIGS - MIBS... Quante sigle?! Facciamo chiarezza sulle chirurgie antiglaucoma meno invasive**

Mario Sbordone, Ada Orrico

48



**Battered Child: l'occhio rivelatore**

Andrea Lembo

52



**IOL cosmetica sublussata in camera vitrea in paziente con aniridia post-traumatica**

Antonio Berarducci, Giulia Maria Pia Bisceglia, Mariateresa Laborante, Antonio Laborante

57



**Orbitopatia tiroide correlata. Novità nel trattamento chirurgico**

Francesco M. Quaranta Leoni, Flavia Quaranta Leoni

68



**Una nuova sfida per le Banche degli Occhi: il banking di lenticoli stromali post-SMILE**

Raluca Bievel Radulescu, Raimy Christodoulou Shoufani, Mario Nubile, Diego Ponzin, Stefano Ferrari

81



**Retinopatia del prematuro (ROP): fattori di rischio, diagnosi e trattamento. Uno studio retrospettivo**

Andrea Russo, Massimo Di Pietro, Emilio Malerba, Federico Visalli, Federico Fava

97



**Olio di Karité: possibile utilizzo in oftalmologia**

Amedeo Lucente

108



**Focus On**

**Un semplice schema diagnostico-terapeutico per le diverse forme di occhio secco**

Giuseppe Giannaccare, Marco Nardi, Antonello Rapisarda, Vincenzo Scordia

113



**Oltre l'Oftalmologia**

**Neuroprotezione e glaucoma: l'entusiasmo rinasce con il NAD**

Parham Farahvachi, Alberto Chiarugi

123



**Approfondimenti**

**Il museo Savitsky a Nakus e il duro prezzo della libertà**

Amedeo Lucente

**OftalmologiaDomani.it**

Anno 2024 - n. 4.3 • Settembre-Dicembre

[www.oftalmologiadomani.it](http://www.oftalmologiadomani.it)

**Direttore Responsabile:** Antonio Rapisarda

**Vice Direttore:** Amedeo Lucente

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

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

**Progetto grafico e impaginazione:**



Jaka Congressi

Via della Balduina, 88 - 00136 Roma

[www.jaka.it](http://www.jaka.it)

**Art Director**

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

**Web Master**

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



Accademia Mediterranea di Chirurgia...  
la migliore formazione...  
per i migliori risultati

Learning by doing:  
per imparare bisogna fare

iscriviti ai corsi  
dell'**Accademia Mediterranea  
di Chirurgia**

per info:

[segreteria@arena.surgery](mailto:segreteria@arena.surgery)

351 580 4964





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

## Editoriale

*Il testo della legge di bilancio per il 2025 conferma la riduzione del finanziamento per la sanità rispetto a quanto annunciato negli ultimi mesi. L'aumento dell'indennità di specificità medica sarà di 17 euro netti per i medici e di 7 euro per gli infermieri per il 2025, dovrebbe salire a 115 euro per i medici e circa 80 euro per gli infermieri dal 2026. Percentuali inferiori per le altre professioni sanitarie. Le cifre annunciate sono però vincolate alla discussione di un contratto che sarà intrapresa non prima di due anni e quindi applicabile in data indefinita.*

*Difficile pensare ad un miglioramento delle condizioni di lavoro di tutte le professioni sanitarie e difficile immaginare che il SSN possa essere più attrattivo per le nuove generazioni di professionisti. Vero è che si è aumentato il numero di borse di specializzazione meno richieste, ma sarà sufficiente questo a convincere i giovani medici ad iniziare un percorso formativo che li porterà a lavorare in condizioni decisamente difficili?*

*Nuove norme anche per l'abbattimento delle liste di attesa che, con la possibilità di trasferire le prestazioni al privato convenzionato, distoglie di fatto una quota di risorse dal SSN, contemporaneamente penalizzato dall'assenza dell'annunciato piano straordinario di assunzioni e dello sblocco del tetto di spesa per il personale. Un aspetto positivo potrebbe giungere dalla norma sulle prestazioni fuori regione che obbligherebbe le regioni a stipulare accordi bilaterali, ma anche per questo dobbiamo aspettare il 2025 poiché il ministero stabilirà i format da utilizzare per tali accordi.*

*Risiede in questa disorganica assenza di ossigeno per il SSN la decisione dei sindacati Anaa Assomed, Cimo-Fesmed e Nursing Up, che confermando la manifestazione del 20 novembre, proclamano lo sciopero nazionale di 24 ore nella stessa giornata di medici, dirigenti sanitari, infermieri e professioni sanitarie ex legge 43/2006.*

*Cosa commentare su un quadro così desolante? Probabilmente ciascuno di noi ha già un'opinione personale che scaturisce dalle lunghe ore trascorse tra ambulatori e sale operatorie delle nostre strutture e direzioni generali e sanitarie, il pensiero va quindi ai nostri pazienti che si devono destreggiare tra liste di attesa, intramoenia, extra moenia, prestazioni trasferite ad altre strutture ecc. I più abbienti ricorreranno al privato ma gli altri? Forse dovremmo iniziare a chiedercelo... e magari andare a rileggere la Costituzione.*

*Antonio Rapisarda*

# Cosa leggerete in questa edizione

Oftalmologiadomani.it anche quest'anno ha saputo offrire agli oltre 7000 lettori tanti articoli, interessanti interviste, esclusivi focus su problematiche di rilievo.

Le risposdenze ricevute da contatti personali e attraverso mail sono positive, di condivisione, del tutto lusinghiere.

Questi risultati sono stati raggiunti grazie alla collaborazione di tanti colleghi che, con il loro prezioso apporto, hanno permesso di innalzare il livello scientifico della Rivista e renderla sempre più interessante, capace di svolgere i compiti per i quali era nata: favorire l'aggiornamento, allargare lo scambio di opinioni, permettere una puntuale informazione, evidenziare le novità.

Le interviste di questo numero sono, seguendo la linea editoriale, di estremo pregio.

Sono coinvolte personalità di altissimo rilievo nel panorama internazionale, culturale ed oftalmologico.

La pagina degli approfondimenti vede in questo numero l'intervento di un'autorità indiscussa in campo di neuroprotezione: **Alberto Chiarugi**.

Nell'augurarvi una buona lettura, certo che il contenuto della Rivista sarà accolto con interesse, vi rinnovo l'invito a ritenere oftalmologiadomani.it una palestra di informazione, un'opportunità per scambi di idee, un modo diretto per avere efficaci aggiornamenti professionali.

I contributi delle vostre ricerche e l'invio di casi interessanti saranno favorevolmente accolti per la comune crescita professionale.

## Le interviste

- **Corinne Bonnet**, Ordinaria di Storia delle religioni, dei culti e delle tradizioni del Mediterraneo e del Vicino Oriente, nominata il 16 luglio 2024 Preside della Classe di Lettere e Filosofia della Scuola Normale Superiore di Pisa, prima di approdare in questa città ha studiato all'Università di Liegi e insegnato a Namur in Belgio, dopo a Cosenza, Roma Tre, al Pontificio Istituto Biblico di Roma e a Toulouse in Francia. È dottoressa honoris causa delle Università di Lausanne e di Erfurt, corrispondente straniera dell'Académie des Inscriptions et Belles-Lettres di Parigi e ha diretto fra il 2017 e il 2023 a Toulouse l'ERC Advanced Grant, organismo dell'Unione Europea che finanzia i ricercatori di eccellenza di qualsiasi età e nazionalità che intendono svolgere attività di ricerca di frontiera negli Stati membri dell'UE o nei paesi associati.

Tra le altre ricerche a livello internazionale lo studio sugli innumerevoli appellativi riservati alle divinità greche e semitiche nelle antiche iscrizioni, registrando più di 25.000 attestazioni attraverso tutto il Mediterraneo dal 1000 a.C. al 400 d.C., è stato riconosciuto di assoluta eccellenza.

L'intervista diretta e di alto profilo offrirà sicuramente a tutti noi una chiave di lettura privilegiata nella storia del Medio Oriente, sempre così travagliata da contrasti religiosi e da infinite sanguinose guerre.

- **John Brown Miller** è il Direttore dell'Imaging Retinico, Co-Direttore della Fellowship

in Vitreoretinal Surgery al Massachusetts Eye and Ear e Professore Associato di Oftalmologia all'Harvard Medical School di Boston, USA.

I suoi campi di studio e di maggiore interesse sono la degenerazione maculare senile, la retinopatia diabetica e le patologie vitreo-retiniche. Le risposte che ha fornito delineano, oltre che un professionista di grande esperienza e competenza, anche una personalità di prima grandezza, un protagonista artefice dei cambiamenti che sta subendo la diagnostica per immagine in oftalmologia, un vero pioniere e un grande innovatore.

Guardando al futuro ci riferisce che l'intelligenza artificiale rimodellerà radicalmente la nostra pratica clinica, integrando l'imaging multimodale, i dati clinici e i risultati di laboratorio.

John Miller prevede che soprattutto la cardiologia e la neurologia esploreranno sempre più i biomarcatori retinici per una rilevazione precoce delle malattie cardiovascolari e neurodegenerative riguardo il rischio di progressione e/o mortalità.

Inoltre afferma che le tecnologie spectral-domain e swept-source continueranno ad essere complementari.

Gli OCT spectral-domain stanno avanzando con dispositivi sperimentali e permettono una risoluzione sempre più elevata fino a 2 µm in assiale nei tessuti, sebbene gli OCT swept-source offrano evidenti ed indubbi vantaggi.

Un grazie a Francesco Romano, figlio del collega Giuseppe, Dirigente allo Spoke di Corigliano-Rossano, giovane e brillante oftalmologo che ha a suo attivo già numerosi attestati professionali di elevato prestigio e che ha permesso il nostro contatto con John Miller.

## Gli articoli

- **Massimo Accorinti** con Marta Gilardi, Michela Cecere e Daniele De Geronimo, mette in collaborazione le esperienze maturate all'IRCCS Fondazione Bietti, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, e quelle dell'Ospedale Oftalmico di Roma. Illustra in questo esauriente articolo di come arrivare ad un'ipotesi di diagnosi etiologica nelle uveiti anteriori acute già solo con un'attenta osservazione clinica.

Gli autori riferiscono che le uveiti hanno un'incidenza variabile nella popolazione tra 10.6 e 52.4/100.000/anno ed una prevalenza tra 17.3 e 114.3/100.000, inoltre che le forme acute e/o ricorrenti costituiscono circa il 70% di tutte le uveiti.

Dopo una disamina attenta degli aspetti semeiologici riscontrabili alla lampada a fessura gli autori si addentrano nell'epidemiologia e sulle correlazioni con le malattie sistemiche.

Massimo è oftalmologo a tutto tondo con un piglio deciso e cordiale, un sorriso benevolo e suadente, una profonda cultura non solo in oculistica e con la vocazione per le uveiti. È un vero maestro in questo campo riconosciuto non solo a livello nazionale, un sicuro riferimento per tanti colleghi che a lui numerosi e fiduciosi ricorrono nei casi difficili, ribelli, di problematica risoluzione.

Ringraziamenti a Massimo e ai suoi collaboratori per questo articolo che risulta non solo molto didattico ma anche estremamente illuminante su un argomento spesso sottovalutato e misconosciuto in molti aspetti a volte reconditi e, così spesso, tanto variegati.

- **Mario Sbordone** e Ada Orrico con il loro articolo "MIGS - MIBS... Quante sigle?! Facciamo

chiarezza sulle chirurgie antiglaucoma meno invasive” intervengono favorevolmente su un argomento nel quale districarsi tra i differenti target chirurgici, indicazioni, reali aspettative, risultati e le inevitabili complicità risulta veramente difficile, a volte un vero rompicapo.

Le nuove strade che si sono aperte nella chirurgia del glaucoma costituiscono un ventaglio di soluzioni sicuramente performanti ma difficili da saper adottare al singolo caso. La scelta finale del chirurgo è sempre fondamentale.

Mario è uomo del fare, pragmatico, con una grande esperienza sul campo, pronto a cambiare tecnica in corso d’opera, a “domare” ogni situazione impegnativa. Per carattere privilegia ed auspica in ogni modo la semplificazione, la determinazione, l’efficienza.

In questo articolo troviamo dottrina, spiegazioni, una panoramica generale dello stato dell’arte e interessanti spunti di personale esperienza sul campo.

Grazie a Mario e alla dottoressa Ada Orrico anche a nome del Direttore Antonello Rapisarda.

Lo spirito partenopeo aperto e amichevole di Mario conquista immediatamente chi lo incontra; in qualche modo traspare anche in questo articolo rendendolo diretto e particolarmente fruibile.

Quanto con cura, sapienza e completezza viene esposto è subito trasferito senza filtri, immediatamente, con beneficio della chiarezza e della comprensione.

Aspetto con piacere altri interessanti contributi: i lettori della nostra Rivista ne saranno felici.

- **Andrea Lembo** pone l’attenzione con discrezione ma anche con estrema decisione sui segni oculari nel maltrattamento del bambino.

L’esame oculare può essere fondamentale per

avere il sospetto sull’origine di infortuni accidentali o volutamente intenzionali, diretti o indiretti. L’articolo pone l’accento sulla distinzione tra “battered child”, la sindrome del bambino maltrattato, che prevede lesioni subite in seguito a percosse ripetute, e la “shaken baby”, la sindrome da scuotimento del bambino, forma più grave di maltrattamento fisico, tipicamente del neonato e del lattante, prima causa di morte per violenza nei primi sei mesi/primo anno di vita, che consiste nel violento sbalottamento del bambino tenuto per il tronco. In presenza di un trauma cranico in età neonatale e pediatrica una consulenza oftalmologica dovrebbe essere sempre richiesta, necessariamente effettuata. I segni oculari possono essere tanti e alcune volte dirimenti per intuire una causa violenta.

La lettura di quest’articolo ci pone di fronte a casi estremi di malvagità umana alla quale come oftalmologi dobbiamo saper rispondere con competenza, esperienza e ponderazione. La possibilità che altre patologie non solo di carattere neurologico possano avere quadri semeiologici simili all’abuso intenzionale sui bambini, pone la necessità di condividere con un team multispecialistico la diagnosi finale per avere maggiore sicurezza eziologica.

Grazie Andrea per questo contributo originale e di grande impatto emozionale.

Gli insegnamenti del tuo Maestro Paolo Nucci hanno saputo sicuramente ispirarti e guidarti nella professione. Ma la professionalità anche la più elevata è poca cosa senza il dono dell’empatia, della sensibilità d’animo che non si acquisiscono con gli studi ma sono in buona parte innate. Chi conosce bene Paolo gli attribuisce tali elette e rare qualità, senza incertezze in abbondanza.

- **Antonio Berarducci**, Giulia Maria Pia Bisceglia, Mariateresa Laborante e il Dirigente e responsabile della Struttura Complessa di Oculistica dell'IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza Antonio Laborante, ci presentano un case report che mette in evidenza come la tecnica della fissazione intrasclerale possa essere modificata al fine di gestire il riposizionamento di una IOL cosmetica sublussata in camera vitrea in un paziente complesso, già vitrectomizzato e con pregressa aniridia post-traumatica. Per il riposizionamento della IOL è stata scelta ed eseguita la fissazione intrasclerale Fusion-Flanged, basata sulla combinazione della tecnica Yamane e Canabrava double-flange.

L'esatta esecuzione tecnica di ogni fase in questi casi complessi è estremamente importante per il successo finale dell'intervento. Ogni atto chirurgico deve risultare il meno traumatico possibile al fine di evitare complicanze a breve e a lungo termine. Antonio Berarducci è la "testa di ponte avanzata" della chirurgia vitreo-retinica dell'Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza di San Giovanni Rotondo IRCCS, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico sapientemente indirizzato in questo settore dal suo Direttore Antonio Laborante dopo non pochi stage anche all'estero.

L'esperienza e la predisposizione chirurgica quando raggiungono elevati livelli vanno sempre di pari passo. La prima si consolida efficacemente solo se la seconda offre il terreno favorevole e propizio. È questo il caso Antonio Berarducci. Grazie anche all'amico Antonio Laborante che conosco e stimo da anni; ha saputo dare uno sviluppo e veste internazionale all'Unità Complessa di Oculistica che efficacemente dirige.

- **Francesco M. Quaranta Leoni** con la giovane figlia Flavia puntualizzano molto efficacemente le problematiche inerenti l'orbitopatia tiroide correlata in caso di progressione della malattia. Se in questa patologia intervengono retrazione palpebrale, proptosi, strabismo restrittivo o un'otticopatia compressiva, la strada chirurgica si prospetta inevitabile dopo il fallimento di un'adeguata terapia medica.

La decompressione orbitaria, un'eventuale chirurgia dello strabismo in caso di alterazioni della motilità extraoculare con la correzione della retrazione palpebrale superiore e/o inferiore, sono tutte tappe possibili, praticabili con una percentuale di successo crescente se effettuate da mani molto esperte. Il campo chirurgico sul quale Francesco svolge la sua principale attività, con riconosciuti attestati di vera eccellenza, è un terreno minato, non privo di insidie ed evidenti incertezze.

L'esito della correzione chirurgica della retrazione palpebrale superiore può essere infatti imprevedibile in circa il 20% dei casi.

Possibili reinterventi sono dietro l'angolo e devono essere chiaramente prospettati ai pazienti già in prima battuta.

Grazie a Francesco e alla giovane e promettente oftalmologa Flavia per questo loro prezioso contributo. La dedizione chirurgica dimostrata da anni dal dottor Quaranta Leoni verso questa ostica patologia ha raccolto numerosi riconoscimenti a livello nazionale e nei più alti consessi internazionali.

- **Raluca Bievel Radulescu**, Raimy Christodoulou Shoufani, Mario Nubile, Diego Ponzin e Stefano Ferrari, con un lavoro combinato tra la Fondazione Banca degli Occhi del Veneto-Venezia e l'Università degli Studi "G. d'Annunzio"

di Chieti-Pescara, ci parlano con assoluta dovizia di particolari e sapiente dottrina della tecnica SMILE, Small Incision Lenticule Extraction, ultimo sviluppo nella chirurgia rifrattiva, approvata dalla FDA, Food and Drug Administration per il trattamento della miopia e dell'astigmatismo miopico. Questa innovativa procedura laser offre un intervento "all-in-one" che, pur condividendo la stessa efficacia, sicurezza e prevedibilità della Lasik, Laser-Assisted in situ keratomileusis, offre benefici aggiuntivi non trascurabili. Tra questi, vi è la riduzione del danno al plesso nervoso sub-basale e l'eliminazione delle complicazioni legate al flap. Gli autori, tutti di comprovata e lunga esperienza nella patologia e chirurgia corneale, oltre a descrivere la tecnica chirurgica, prospettano la possibilità del riutilizzo del lenticolo che attualmente viene scartato, proponendone un utile impiego in molteplici applicazioni terapeutiche, potendo offrire una potenziale soluzione alla carenza globale di tessuti corneali donati. I grandi risultati si ottengono solo quando la dottrina si mescola all'esperienza, quando l'ingegno trova applicazioni pratiche in centri di alto profilo, di sicura eccellenza. Così è sicuramente per la Fondazione Banca degli Occhi del Veneto-Venezia e per l'Università degli Studi "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara. Grazie a tutti e in particolare a Raluca Bievel Radulescu e a Stefano Ferrari, promotore di questo preziosissimo contributo.

- **Andrea Russo** da poco tempo Professore Ordinario in Oftalmologia presso l'Università di Catania, tra i più giovani d'Italia, Massimo Di Pietro, Emilio Malerba, Federico Visalli e Federico Fava ci parlano con dovizia di particolari e una completa disamina sulla ROP Retinopatia del prematuro. Rara patologia retinica che può

svilupparsi nei bambini nati pretermine nelle sue forme più gravi, se non diagnosticata e curata tempestivamente, può portare a danni permanenti e gravi fino al distacco retinico, con un importante danno visivo, fino alla cecità.

L'attuale gestione delle ROP comprende, sulla base della localizzazione e stadiazione della patologia, l'osservazione, il trattamento laser, la crioterapia, il trattamento intravitreale con farmaci anti-VEGF e la vitrectomia. Gli autori trattano la patologia con la sapienza di chi oltre a conoscere appieno i minimi risvolti della patologia, anche con la disinvoltura di chi ha ampia esperienza sul campo, di chi ha trattato e seguito molti casi potendo dire qualcosa in più e di originale.

Grazie ad Andrea a Massimo Di Pietro, Emilio Malerba, Federico Visalli e Federico Fava per la stesura di questo articolo che ha tra l'altro il merito di essere particolarmente utile alle giovani generazioni.

- Per quanto mi riguarda **il mio articolo** parte con una breve introduzione agli analoghi delle prostaglandine e al loro impatto molto determinante nella terapia del glaucoma, paragonabile a quello dei beta-bloccanti negli anni Settanta. Le meta-analisi hanno dimostrato che questi colliri sono più efficaci oltre che dei beta-bloccanti anche degli inibitori dell'anidrasi carbonica e degli agonisti alfa-adrenergici nel trattamento del glaucoma ad angolo aperto. Lo studio entra nel vivo dell'argomento ponendo l'attenzione sull'efficacia dell'uso cutaneo dell'olio di Karité al 99% nel limitare gli effetti collaterali di questi efficaci farmaci, migliorando in particolar modo l'aspetto cutaneo e congiuntivale, con aumento della compliance alla terapia da parte di molti pazienti. Offrire rimedio agli effetti collaterali dei

farmaci ha un fine non secondario nella farmacopea. Se il rimedio è assolutamente naturale e privo a sua volta di effetti negativi è un plus da non sottovalutare, di non secondaria importanza. Altri studi ed osservazioni sono naturalmente necessari ma l'esperienza di anni mi sembra promettente e convincente.

### Focus On

Questo nuovo settore della Rivista si apre, quando è necessario, mettere in evidenza articoli che hanno particolare valore su problematiche largamente discusse per diffusione della patologia trattata, ma con altrettanti punti da chiarire, da focalizzare, da utilmente stigmatizzare nella pratica clinica di tutti i giorni. In questo numero riserviamo tale speciale spazio a "Un semplice schema diagnostico-terapeutico per le diverse forme di occhio secco" di **Giuseppe Giannaccare**, Marco Nardi, Antonello Rapisarda e Vincenzo Scoria, tutti "Pezzi da Novanta". La lettura veloce e sobria che permette l'articolo darà un utile viatico nell'affrontare con più avvedutezza il tanto diffuso quanto difficile campo dell'occhio secco. Agli autori e all'articolo, per palese e manifesto conflitto di interesse personale ed editoriale, non posso dedicare commenti; ai lettori pertanto auguro una proficua lettura.

### Pagina dell'approfondimento

- **Parham Farahvachi** e Alberto Chiarugi della Clinica farmacologica e oncologica dell'Università di Firenze propongono con chiarezza un convincente articolo sulla necessità nel glaucoma cronico della terapia di supporto oltre che abbassare la IOP.

L'inefficacia della sola terapia ipotensiva nel contrastare la progressione del danno glaucomatoso da tempo ha fatto cercare rimedi farmacologici che potessero agire come neuroprotettori per le cellule ganglionari. Gli autori riferiscono che le recenti ricerche hanno dimostrato che la carenza di NAD e l'attivazione dell'enzima SARM1 a livello degli assoni delle cellule ganglionari sono le molecole più coinvolte nella neurodegenerazione in corso di glaucoma. Si ripropone dove la pressione endoculare alta possa primariamente incidere se sul soma o pironofo o sugli assoni delle cellule ganglionari. Gli autori portano sufficienti studi che dimostrano come la degenerazione delle strutture retiniche in corso di glaucoma inizi a livello degli assoni delle cellule ganglionari allorché si uniscono a formare la testa del nervo ottico a livello della lamina cribrosa. Questo sito costituisce il "locus majoris resistentie" dove si instaurano i primi danni secondari a ipertono.

Alberto Chiarugi è farmacologo di prima grandezza nel panorama internazionale. Porta il cognome del bisnonno Giulio, uno dei più importanti maestri di anatomia ed embriologia, che fu anche sindaco di Firenze e fondatore dell'Ospedale Careggi. Potremmo dire banalmente buon sangue non mente; ma mai come in questo caso la banalità si disperde per far posto e far emergere la vera eccellenza.





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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Buona lettura**

Corinne Bonnet è una tra le più importanti studiose del mondo antico, in particolare delle religioni che si iscrivono nel tempo, nello spazio e nei contesti socio-politici i più diversi. I suoi studi si sono rivolti in particolare e con attenzione verso le relazioni culturali intercorrenti tra le diverse civiltà del Mediterraneo antico, da Tiro a Cartagine, da Atene a Roma, da Babilonia ad Alessandria, considerando la vita culturale di quelle popolazioni e le relative rappresentazioni del divino, non senza evidenziarne le specifiche creatività identificative. Ha studiato all'Università di Liegi ed insegnato a Namur in Belgio; in seguito ha svolto la sua attività accademica nelle Università di Cosenza, Roma Tre, al Pontificio Istituto Biblico di Roma e a Toulouse in Francia prima di approdare nel 2014 definitivamente alla Scuola Normale Superiore di Pisa. È dottoressa honoris causa delle Università di Lausanne e Erfurt, corrispondente straniera dell'Académie des Inscriptions et Belles-Lettres di Paris e ha diretto, fra il 2017 e il 2023 a Toulouse l'ERC Advanced Grant. I suoi studi sulle civiltà antiche hanno portato tra l'altro alla conoscenza degli innumerevoli appellativi assunti nelle iscrizioni dalle divinità greche e semitiche, registrando oltre 25.000 attestazioni in tutto il Mediterraneo dal 1000 a.C. al 400 d.C. Con grande cordialità e disponibilità Corinne Bonnet, da poco tempo Preside della Classe di Lettere e Filosofia della Scuola Normale Superiore di Pisa, ha accolto favorevolmente il mio invito. Troverete questa intervista di grande interesse, particolarmente stimolante, di largo respiro culturale.



## Corinne Bonnet

*Preside della Classe di Lettere e filosofia della Scuola Normale Superiore, Ordinario di Storia delle religioni, Pisa*

► **D:** *L'influenza delle grandi Religioni ha sicuramente inciso culturalmente sulle popolazioni piuttosto che il pensiero dei maggiori pensatori, filosofi e scienziati. Le Religioni, più di ogni teorema socio-filosofico, hanno l'aspirazione ad "educare" a "formare" i fedeli verso un fine universale. Gli insegnamenti religiosi dovrebbero favorire la pacifica convivenza tra i popoli attraverso precetti e limitando gli eccessi delle libertà individuali per fini trascendenti, universali. Dopo duemila anni di cristianesimo e millequattrocento di Islam, citando le Religioni che hanno il maggior seguito di fedeli, circa 4 miliardi, i risultati sembrano essere deludenti, certamente non*

*gratificanti. Qual è il suo pensiero a riguardo?*

**R:** La prima cosa da tenere presente è che il nostro modo di pensare le religioni è molto segnato dall'esperienza delle religioni monoteistiche che caratterizza le culture europee. Credenti o meno, siamo tutti cresciuti in questo contesto. Ora, se le religioni monoteistiche – giudaismo, cristianesimo e islam per menzionare quelle che annoverano nel mondo il maggior numero di devoti – sono orientate verso un orizzonte universale e verso la salvezza, diverse erano invece le religioni politeistiche dell'Antichità, di cui mi occupo e che sono oggetto del mio insegnamento alla Scuola Normale di Pisa. Nel mondo greco o romano, fenicio e mesopotamico, egizio o anatolico, le

divinità erano numerose e fortemente radicate nel contesto locale: una città, una regione, un regno... ecc. Le figure divine si spostavano, viaggiavano e potevano anche essere condivise da comunità geograficamente distanti. Zeus, ad esempio, è un dio attestato in tutto il mondo mediterraneo, con diverse sfaccettature ed epiteti, assumendo declinazioni diverse a seconda dei differenti contesti locali: per cui egli è uno e plurale al tempo stesso. Le religioni antiche erano fondate sull'interazione fra esseri sovrumani e mortali, sulla pragmatica culturale, quindi sul "fare" più che sul "credere". La dimensione morale non aveva a che vedere con la trascendenza, in verità. Dovere degli uomini era quello di onorare gli dèi secondo le tradizioni ereditate dai padri (il famoso *mos maiorum* dei Romani) senza mancare loro di rispetto (il che avrebbe costituito un'empietà), ma anche senza sfociare nell'eccesso della superstizione. La "religione" richiedeva un atteggiamento equilibrato nei confronti degli dèi, un tratto che la storia recente sembra smentire. Il successo ottenuto dai monoteismi sin dalla tarda antichità è l'esito di un processo molto complesso, che scompagina la relazione tradizionale fra uomini e dèi. Se i politeismi si basavano su una sorta di "collaborazione" all'interno di una gerarchia di potenze chiara, con l'avvento del monoteismo si entra in una dimensione diversa che è quella della fede, della ricerca di un rapporto esclusivo, totalizzante, vincolante con la divinità; un rapporto che coinvolge il presente e il futuro, e incide su tutti gli aspetti della vita e della morte, fino alla fine del mondo. Queste trasformazioni, che avrebbero dovuto aprire orizzonti universali e morali nuovi, si sono rivelati drammaticamente foriere di tensioni, conflitti e intolleranza. Jan Assmann, il famoso egittologo tedesco e grande specialista di storia culturale, ritiene che in questo consista



esattamente "il prezzo del monoteismo" ovvero nella postulata distinzione tra religione vera e religioni false distinzione (che fa risalire a Mosè), che apre la via al concetto di guerra santa.

► **D:** *Secondo la World Book Encyclopedia "Non c'è mai stato un popolo che non avesse qualche forma di Religione". William James Durant, autore tra l'altro della Storia della Civiltà (The story of civilization) di ben 32 volumi, che scrisse in cinquant'anni con l'aiuto della sua compagna Ariel, afferma che "La guerra è una delle costanti della storia". Guerre e Religioni sembrano indissolubilmente legate, interdipendenti. Qual è la sua opinione? Quale la relazione esistente? I suoi studi cosa suggeriscono a proposito? Perché invece di essere foriere di pace le Religioni possono essere la causa o costituire il terreno favorevole per fomentare nuove guerre?*

**R:** È vero che, allo stato attuale delle nostre conoscenze, non sembra esserci un popolo che non avesse qualche forma di "religione",

se con questa parola intendiamo una forma di relazione fra gli umani e delle entità sovrumane, oggetto di attenzioni perché considerate capaci di agire nel mondo e sul destino degli uomini. Esistono però tante forme di "religione" e non solo quelle che ci sono familiari. Ad esempio, presso i Kulung del Nepal, una società tribale dell'Himalaya, non ci sono né dogmi né fede, né templi né statue, né libri sacri, né sacerdoti, né è rilevabile un discorso sull'aldilà, o nozioni di colpa o di merito. Riconoscono soltanto l'esistenza di spiriti o demoni derivati dalle anime dei defunti, a cui non vengono rivolte preghiere o altri segni di devozione. Questi "spiriti" non hanno nomi e anzi occorre evitare di pensare a loro, perché questo li fa esistere con degli effetti per lo più nefasti per gli uomini. Presso gli Hopi, nell'Arizona, esistono fra 350 e 400 "spiriti sacri", chiamati Katsinam che sono invisibili e vivono nelle montagne e presso le fonti. Essi hanno il potere di proteggere la vita e di portare la pioggia. Sono maschi e femmine, bambini, adolescenti e adulti. Fra di loro, circa 30 sono i leaders perché sono apparsi in tempi molto remoti. Da luglio a dicembre, si trovano nel mondo di sotto, mentre da fine dicembre a metà luglio vivono sulla superficie della terra e fanno delle visite agli Hopi, che li celebrano con delle feste durante le quali i Katsinam sono raffigurati sotto forma di pupazzi con diversi attributi (cf. immagine). In altre parole, grazie all'antropologia e all'etnologia, siamo in grado di capire quanto sia diverso l'atteggiamento delle società di oggi e di ieri nei confronti delle "religioni". Il nostro presente ci conduce a guardare con inquietudine al nesso fra religione e guerra, che è del tutto reale, ma dimentichiamo che, se gli uomini si rivolgono a entità potenti, sovrumane, che sono stati essi stessi a concepire e costruire, è perché

in esse trovano aiuto, conforto, fiducia, speranza nel rivolgersi a dèi, spiriti, demoni, angeli, santi... La religione, pur essendo nei fatti una costruzione umana e culturale, è una risorsa per gli uomini. Li aiuta ad affrontare le difficoltà e incertezza della vita; la religione produce anche solidarietà e condivisione. Non solo la violenza che vediamo ogni giorno nei media.

**► D: Dopo la sua laurea e il dottorato all'Università di Liegi, i vari incarichi in Belgio, Francia, Germania, negli Stati Uniti e in Italia, i rapporti di collaborazione con Università di Lausanne, Erfurt, Münster e Tubinga, dal gennaio 2024 è docente alla Scuola Normale Superiore di Pisa di Storia delle Religioni Antiche e, dal 16 luglio 2024, anche Preside della Classe di Lettere e Filosofia. Cosa ha favorito questa rinnovata scelta italiana e, in particolar modo, l'insegnamento alla Normale di Pisa?**

**R:** Ebbene, a dire il vero, non immaginavo di tornare in Italia, ma i colleghi della Scuola Normale mi hanno proposto di venire a insegnare, in questa istituzione davvero prestigiosa, la materia a cui ho dedicato tanti anni di studi e di ricerca: la storia delle religioni. Non potevo che accettare. Mi sembra una bellissima missione e l'ho accettata con entusiasmo. Ho trascorso vent'anni splendidi all'università di Tolosa, in Francia, fra il 2003 e il 2023, e non è stato facile lasciare il mio posto lì, ma sono molto legata all'Italia e sapevo di trovare alla Normale studentesse e studenti molto bravi e interessati a questa nuova materia, che apre degli orizzonti comparativi molto stimolanti, fra passato e presente, fra diverse culture et società. Non sono rimasta delusa arrivando a Pisa: gli allievi della Normale sono eccezionali! Come lo sono anche le colleghe e i colleghi con cui collaboro. Mi ritrovo quindi a

lavorare in un contesto estremamente piacevole e ricco di spunti. Inizierò il mio incarico di Preside della Classe di Lettere e Filosofia il 1° novembre e mi sto quindi preparando, in questi giorni, a una nuova avventura.

► **D: La Scuola Normale Superiore di Pisa si conferma tra i primi 200 atenei al mondo e tra le posizioni di vertice in Italia. I dati si riferiscono all'anno accademico 2020/2021 e sono di World University Rankings 2024, una delle più accreditate classifiche internazionali curata da THE - Times Higher Education, rivista britannica indipendente e specializzata nella valutazione e nella comparazione dei sistemi universitari internazionali che censisce 1.907 università in 108 paesi e regioni. Cosa rende tanto esclusivo l'insegnamento alla Normale? E cosa manca ancora alle Università italiane per ambire i primi posti dominati dalle Università di Oxford, Harvard, Cambridge, Stanford e dal MIT, Massachusetts Institute of Technology?**

**R:** Devo confessare che sono abbastanza critica sulle classifiche – i ranking come si dice – delle istituzioni universitarie. Si basano su criteri che non sono sempre rilevanti e che danno un grande peso alle scienze dure, mentre noi, nelle scienze umanistiche, abbiamo pratiche diverse, che rimangono in parte ignorate dalle classifiche. E poi questi ranking hanno altri limiti evidenti: si valuta un'istituzione come se fosse tutta allo stesso livello, mentre sappiamo tutti che, ovunque, ci sono dei settori più forti e altri che lo sono di meno; oppure gruppi di ricerca molto produttivi in alcuni anni e meno in altri, per ragioni puramente contingenziali. L'eccellenza, visto che è quello che si prova ad valutare, in realtà si trova ovunque e la forza di un'istituzione è proprio la capacità di dare a ciascuno una

possibilità di emergere. Alla Scuola Normale si entra dopo avere superato un concorso molto selettivo. Ho seguito attentamente le prove quest'anno per la prima volta e ho visto quanto siano preparati coloro che riescono. Ecco, a mio parere, nella selezione iniziale sta la prima chiave del successo della Normale. Entrano da noi giovani donne e uomini che, dopo la maturità o anche nel corso degli studi liceali, si sono preparati a fondo per superare il concorso. Una volta diventati allievi, si stimolano a vicenda – ed è molto importante in questa fase sollecitare la sinergia, piuttosto che la competizione. Seguono dei corsi concepiti per essere in presa diretta con la ricerca attuale, possono ascoltare tanti colleghi invitati, partecipare a workshop, conferenze, insomma cominciare a muovere i primi passi nella ricerca e trovare la propria strada, facendo anche leva sulla loro sensibilità all'arte e alla musica. Quanto alle Università italiane, sono, mi sembra, comunque di ottima qualità. Che sia Pisa o Bologna, Roma o Padova, Napoli o Palermo, sono università che, nel settore delle scienze dell'antichità, formano dei giovani brillanti che trovano spesso posti prestigiosi anche all'estero. Decisamente da migliorare urgentemente sarebbe il peso delle procedure, della gestione, dell'amministrazione che è esorbitante e che finisce per asfissiarci i colleghi, riducendo il tempo da dedicare alla didattica e alla ricerca. Su questo piano l'Italia dovrebbe veramente fare meglio.

► **D: Perché oggi, in questo mondo ipertecnologico, proiettato verso processi sempre più automatizzati dominati dall'intelligenza artificiale ha ancora senso e assume una valenza inalienabile lo studio della filosofia? Quale contributo può averne la scienza medica? E' vero che per essere**

**grandi scienziati bisogna essere prima di tutto grandi pensatori? Nell'Antichità i rapporti tra filosofia e medicina erano così stretti da rendere difficile separare le due discipline. Essere un buon medico era imprescindibile dall'aver una mente filosofica. Queste due discipline si sono progressivamente separate; la filosofia è diventata scienza dello spirito e la medicina scienza della natura. Negli ultimi anni si è resa evidente nel mondo la tendenza della filosofia a trasformarsi da modalità di pensiero teorico ad aiuto nell'affrontare i problemi concreti dell'esistenza. E' quello che comunemente si dice "pratica filosofica". Il "counseling filosofico" dalla fine degli anni Novanta ha affiancato ormai la psicologia per discutere e dare risposte ai problemi dell'umanità. La tendenza alle super-specializzazioni in medicina ha portato alla progressiva perdita dei principi etici con crescente rapporto meccanicistico verso il malato. Del resto già Ippocrate scriveva: "Il medico che si fa filosofo diventa pari a un dio". (Iatròs philòsophos isòtheos). Vuole riferire ai nostri lettori la sua chiave di lettura su queste tematiche?**

**R:** Lo studio delle materie umanistiche mi sembra essenziale per pensare la complessità del mondo nel quale viviamo, ivi compresa quella insita in ogni singolo individuo. Un medico che fa una diagnosi deve tenere conto, se non sbaglio, non solo del quadro medico, ma anche della persona, della sua psicologia, della sua capacità di resilienza. Non siamo soltanto un insieme di molecole. "La natura dell'anima è un segreto per l'uomo", scrive Lucrezio nel *De rerum natura*. Sono convinta che le scienze dure e le scienze umanistiche debbano dialogare, mentre invece si ha l'impressione che facciano di tutto per allontanarsi. L'iperspecializzazione, in medicina come in altri settori della ricerca,

induce una perdita di senso di quello che studiamo. La citazione di Ippocrate è interessante perché mette in evidenza il fatto che il medico non sia solo un "tecnico" che guarisce ma anche un filosofo, amante della saggezza, che dispone di una competenza più globale. Come faceva Socrate, non ci si deve accontentare di conoscere la superficie delle cose, ma si deve scavare, occorre porsi domande difficili, cercare di superare i suoi limiti pur riconoscendo quelli delle proprie conoscenze.

**► D:** Come ultima domanda vorrei che lei formulasse delle possibili linee di sviluppo nel campo delle ipotesi, traendo ispirazione dalla storia dei popoli, su quali potrebbero essere le prospettive future per i grandi conflitti che stiamo vivendo. Le organizzazioni internazionali sembrano aver perso autorevolezza nel delineare principi, tracciare condotte comuni per l'umanità, nella capacità di fermare i conflitti tra i popoli. Quali le possibili strade d'intesa? Il dialogo interreligioso potrebbe essere una soluzione, aprire nuovi orizzonti per arginare i nuovi conflitti? Il progetto per un'etica mondiale "Weltethos" proposto inizialmente dal teologo cattolico svizzero Hans Küng si basava sull'etica della reciprocità, sulla "Regola d'oro" che poneva le basi sulla nonviolenza, sulla solidarietà, tolleranza ed uguaglianza. Dal 28 agosto al 4 settembre del 1993 a Chicago i delegati di diverse Religioni formularono un "codice etico" che fosse corrispettivo della Dichiarazione universale dei diritti; sembra un'eternità. La nascita del Parlamento delle Religioni mondiali, istituito nello stesso anno, è considerato da alcuni l'inizio formale del dialogo interreligioso. Quali passi in avanti sono stati fatti da allora? Ci sono prospettive di speranze per il futuro?

**R:** Questa è una domanda difficile e impagnativa, perché mi porta lontano da quello che so fare, cioè leggere i testi e interpretarli, confrontare testi e immagini, o tracce della cultura materiale, praticare la comparazione fra diverse culture per quanto riguarda le pratiche e rappresentazioni religiose... ma immaginare cosa diventerà il mondo, alle prese con una conflittualità inedita e una violenza che nessuna regola riesce più a arginare, è un compito estremamente complesso e delicato. Posso rispondere come cittadina, ma non credo che lo studio delle religioni antiche sia in grado di suggerire delle soluzioni, se non qualche idea del tutto banale, come quella di favorire il dialogo e quindi la tolleranza. Vediamo intorno a noi come sia la politica a guidare il mondo, e non l'etica. È il potere ormai, geopolitico e economico, che determina l'andamento della storia. Siamo di fronte alla più grande sfida ecologica che l'umanità abbia mai dovuto affrontare. Siamo sull'orlo del baratro, eppure stiamo spendendo miliardi per le armi, quando mancano le risorse per proteggere la biodiversità o prendersi cura dei territori così

fragili di fronte ai cambiamenti in atto. Forse l'unica via che intravvedo è una partecipazione attiva dei cittadini ai processi decisionali, mirata al benessere collettivo e non allo strapotere di alcuni. Dovremmo ribellarci contro questa tendenza all'autodistruzione in atto e le religioni, che si fondano sul rispetto dell'uomo e della natura, certamente potrebbero essere più proattive su questa strada. I codici etici non devono venire dall'alto, ma dal basso, dalle persone, dalla società, bottom up, come si dice, e i giovani, credenti o meno, che richiedono con forza un atteggiamento diverso nei confronti di tutte le forme di vita che ci circondano (animali, vegetali...) indicano, a mio parere, l'unica strada percorribile.

*La ringrazio vivamente a nome del Direttore Antonello Rapisarda e di tutta la Redazione per questa esclusiva intervista che ha concesso ad Oftalmologiadomani.it. Sono sicuro dell'accogliimento favorevole e positivo da parte dei nostri lettori.*



*John Brown Miller è un professionista di primo piano nel variegato panorama dell'Oftalmologia degli USA. È Direttore dell'Imaging Retinico, Co-Direttore della Fellowship in Vitreoretinal Surgery al Massachusetts Eye and Ear e Professore Associato all'Harvard Medical School di Boston. I suoi interessi professionali si rivolgono verso le patologie vitreoretiniche, in particolare nei confronti della degenerazione maculare, della retinopatia diabetica, distacco di retina, occlusioni vascolari e delle patologie traumatiche. Pioniere delle più recenti tecniche di esame e diagnostica per immagini, la sua esperienza si estende con efficacia nella chirurgia retinica, specialmente verso i casi complessi di distacco di retina, lesioni traumatiche, i fori maculari e le membrane epiretiniche. Il suo carattere aperto e naturalmente empatico è particolarmente gradito ai pazienti che da più parti degli Stati Uniti arrivano a Boston per consultarlo o farsi operare. Francesco Romano, brillante giovane oftalmologo che ha svolto a Boston fellowship di ricerca durato oltre un anno, ha fatto da prezioso tramite per questa intervista. Sono certo che troverete interessante e professionalmente stimolante ogni suo passaggio, particolarmente per i giovani verso i quali ogni sforzo di questa Rivista è sempre rivolto.*



## John Brown Miller

- *Massachusetts Eye and Ear: Director, Retinal Imaging, Associate Fellowship Director, Vitreoretinal Surgery Fellowship.*
- *Harvard Medical School: Associate Professor of Ophthalmology*

► **D:** *Come prima domanda vorrei che descrivessi brevemente il suo percorso professionale e di studi che ora la vede Direttore dell'Imaging Retinico, Co-Direttore della Vitreoretinal Surgery Fellowship al Massachusetts Eye and Ear, e Professore Associato di Oftalmologia all'Harvard Medical School.*

**R:** Innanzitutto, vorrei esprimere la mia gratitudine al Dott. Amedeo Lucente ed alla Redazione di Oftalmologia Domani per questa opportunità. Il mio percorso in ambito medico inizia

► **Q:** *As a first question, Prof. Miller, I would like you to briefly describe your professional and academic journey that has led you to your current roles as Director of Retinal Imaging and Co-Director of the Vitreoretinal Surgery Fellowship at Massachusetts Eye and Ear, and Associate Professor of Ophthalmology at Harvard Medical School.*

**A:** First of all, I would like to express my gratitude to Dr. Amedeo Lucente and the rest of the Editorial Board of Oftalmologia Domani for

molto tempo fa durante i miei studi presso il Massachusetts Institute of Technology (MIT), dove non solo ho adempiuto ai miei compiti accademici, ma ho anche praticato il canottaggio a livello semi-professionistico (ride). Successivamente, mi sono trasferito ad Ann Arbor per frequentare la scuola di medicina all'Università del Michigan, dove ho rapidamente scoperto la mia passione per l'oftalmologia, in particolare per le malattie retiniche. Questo percorso mi ha riportato a Boston, dove ho ottenuto la specializzazione in Oftalmologia, seguita da una fellowship di due anni in retina presso il Massachusetts Eye and Ear. Sebbene la selezione fosse estremamente competitiva, scegliere Boston è stata una decisione naturale, poiché è qui che molti sviluppi pionieristici nel campo—come l'OCT, la terapia fotodinamica e le terapie con anti-VEGF—sono stati avanzati grazie a importanti collaborazioni tra Mass Eye and Ear, lo Schepens Eye Research Institute, e l'MIT.

È sia un privilegio che una responsabilità adempiere al ruolo di Direttore dell'Imaging Retinico e Co-Direttore della Fellowship di Vitreoretina al Mass Eye and Ear, oltre che come Professore Associato di Oftalmologia presso la Harvard Medical School. Questi ruoli sono stati ottenuti tramite una costante attività di ricerca, in particolare sull'OCTA swept-source, e l'esplorazione di nuovi endpoint funzionali, nonché dalla gestione di casi vitreoretinici complessi. Mass Eye and Ear si è costantemente classificato come il miglior ospedale oftalmico del New England e tra i primi cinque negli Stati Uniti. Essendo l'ospedale accademico di riferimento per una regione così vasta, spesso lavoriamo senza sosta, eseguendo interventi chirurgici d'urgenza a tarda notte durante i turni di reperibilità, per garantire i più alti standard di cura ai nostri pazienti.

this opportunity. My journey in medicine began quite some time ago during my studies at the Massachusetts Institute of Technology (MIT), where I not only pursued my academic tasks but also enjoyed rowing (laughs). Afterward, I moved to Ann Arbor to attend medical school at the University of Michigan, where I quickly discovered my passion for ophthalmology, particularly for retinal diseases. This led me back to Boston, where I completed my residency in Ophthalmology, followed by a two-year fellowship in retina at Massachusetts Eye and Ear. While the programs were highly competitive, choosing Boston was a natural decision, as this is where many pioneering developments in the field—such as OCT, photodynamic therapy, and anti-VEGF molecules—were either developed or advanced through collaborations with Mass Eye and Ear. It is both a privilege and a responsibility to serve as the Director of Retinal Imaging and Co-Director of the Vitreoretinal Fellowship at Mass Eye, as well as an Associate Professor of Ophthalmology at Harvard Medical School. These roles have been shaped by my research, particularly in swept-source OCTA and the exploration of new functional endpoints, and by managing complex vitreoretinal cases.

Mass Eye and Ear is consistently ranked as the top eye hospital in New England and among the top five in the United States. Serving as the referral academic hospital for such a large region means we often work around the clock, including performing emergency surgeries late at night while on call, to ensure the highest standards of care for our patients.

► **Q: Your main fields of interest include age-related macular degeneration, diabetic retinopathy, and vitreoretinal diseases. Could you**

► **D:** *I suoi campi di studio di maggiore interesse sono la degenerazione maculare senile, la retinopatia diabetica, e le patologie vitreo-retiniche. Può illustrarci quali evoluzioni terapeutiche prevede nel campo delle malattie retiniche, così in aumento nel prossimo futuro?*

**R:** Il campo della ricerca in ambito retinico sta vivendo una continua rivoluzione e probabilmente guida il progresso in Oftalmologia. È difficile riassumere tutti questi sviluppi, ma vorrei evidenziarne alcuni aspetti chiave.

- Questo decennio è senza dubbio segnato dall'introduzione di terapie contro il sistema del complemento per rallentare la progressione dell'atrofia geografica. Nonostante alcune controversie riguardo alla loro efficacia e sicurezza, queste terapie rappresentano un cambiamento significativo in questo ambito. Gli approcci futuri, che sono già in fase di test preliminari, includono i trapianti dell'EPR per le regioni già atrofiche, la rigenerazione dei fotorecettori e interventi per fermare la progressione della degenerazione maculare legata all'età (AMD) nelle fasi più precoci. Per esempio, a Mass Eye and Ear, abbiamo condotto uno studio pilota utilizzando le statine ad alto dosaggio (atorvastatina 80 mg) in pazienti con AMD intermedia, che ha mostrato una regressione delle drusen nella regione foveale in circa il 40% dei casi, suggerendo che intervenire sui pathway metabolici dei lipidi potrebbe essere una terapia aggiuntiva promettente per l'AMD secca.
- Nella wet AMD, abbiamo assistito a significativi progressi con l'approvazione di nuovi farmaci anti-VEGF che permettono di estendere gli intervalli di trattamento mantenendo il controllo della malattia. La ricerca si sta ora orientando verso la prevenzione della

*elaborate on the therapeutic advancements you foresee in the field of retinal diseases, which are expected to rise in the near future?*

**A:** The field of retinal research is undergoing a continuous revolution and perhaps leads advancements in ophthalmology. It's hard to summarize all these developments, but I will highlight a few key areas.

- This decade is undoubtedly marked by the introduction of anti-complement system therapies to slow the progression of geographic atrophy. Despite some controversies regarding their efficacy and safety, these therapies represent a major shift in this area. Future approaches, which are already in early testing, include RPE transplants for already atrophic regions, photoreceptor regeneration, and interventions to halt the progression of AMD at earlier stages. For instance, at Mass Eye and Ear, we conducted a pilot study using high-dose statins (atorvastatin 80 mg) in intermediate AMD patients, which showed drusen regression in the foveal region in about 40% of cases, suggesting that targeting lipid pathways could be a promising adjunct therapy for dry AMD.
- In wet AMD, we've seen significant advancements with the approval of new anti-VEGF agents that allow for extended treatment intervals while maintaining disease control. Research is now shifting towards preventing fibrosis, which can cause irreversible vision loss in wet AMD and involves distinct molecular pathways from neovascularization growth.
- Another critical area is addressing neurodegeneration in diabetic retinopathy. The 5-year extension of Protocol S has shown that even with anti-VEGF treatments, patients

fibrosi, che può causare una perdita visiva irreversibile durante il corso della patologia e coinvolge pathway molecolari distinti rispetto alla crescita della lesione neovascolare.

- Un altro obiettivo importante è migliorare la gestione della neurodegenerazione nella retinopatia diabetica. L'estensione a 5 anni del Protocol S del DRCR ha dimostrato che, anche sotto trattamento con anti-VEGF, i pazienti con retinopatia diabetica proliferante che non hanno ricevuto la PRP continuano a sperimentare una perdita significativa del campo visivo. Sia che faccia parte della storia naturale della retinopatia diabetica o sia una conseguenza del trattamento anti-VEGF, rimane un bisogno non ancora soddisfatto che necessita ulteriori accertamenti.
- Nel campo della vitreoretina, stiamo comprendendo meglio la potenziale tossicità retinica dei tamponanti intraoculari attualmente in uso, e mi aspetto che i progressi futuri possano migliorare i risultati funzionali per i nostri pazienti. Allo Schepens Eye Research Institute del Mass Eye and Ear, stiamo anche conducendo esperimenti per prevenire e gestire meglio la proliferativa vitreoretinopathy (PVR), una complicazione impegnativa nei pazienti con distacco di retina.
- Infine, mentre affrontiamo molte di queste sfide, prevedo che la terapia genica diventerà sempre più rilevante, sia attraverso l'integrazione di molecole terapeutiche e geni mancanti, sia regolando l'espressione di quelli malfunzionanti.

► **D: Le nuove tecnologie hanno determinato sicuramente formidabili acquisizioni e fornito numerosi dati prima non conosciuti. Quali evoluzioni prevede nel campo della diagnostica**

with proliferative diabetic retinopathy who did not undergo PRP still experience significant visual field loss. Whether part of the natural history of DR or a consequence of anti-VEGF treatment, it remains an unmet need to be addressed.

- In the field of vitreoretinal disorders, we are gaining a better understanding of the potential retinal toxicity of current intraocular tamponades, and I expect future advances to improve functional outcomes for our patients. At the Schepens Eye Research Institute of Mass Eye and Ear, we are also leading research to better prevent and manage proliferative vitreoretinopathy, a challenging complication in retinal detachment patients.
- Lastly, as we address many of these challenges, I foresee gene replacement therapies becoming more prominent, whether through integrating therapeutic molecules and missing genes or regulating the expression of malfunctioning ones.

► **Q: New technologies have undoubtedly led to remarkable advances and provided numerous (previously unexpected) data. What developments do you foresee in the field of retinal and vitreoretinal diagnostics? What advantages have we gained from Ultra-Widefield Imaging? What does the future hold for us?**

**A:** This is undoubtedly one of the most exciting topics in retina, and perhaps my personal favorite! Ultra-widefield imaging has truly transformed clinical practice across a range of conditions, from diabetic retinopathy to vitreoretinal disorders. While initially used for retinography, it has now expanded to navigated OCT and swept-source OCTA devices, significantly enhancing our clinical workflows and making

***retinica e vitreo-retinica? Quali vantaggi abbiamo avuto dall'imaging Ultra-Widefield? Cosa ci riserva il futuro?***

**R:** Questo è senza dubbio uno degli argomenti più entusiasmanti nel nostro campo (la retina, ndr), e forse il mio preferito! L'imaging ultra-widefield ha davvero trasformato la pratica clinica in una serie di malattie, dalla retinopatia diabetica ai disturbi vitreoretinici. Inizialmente utilizzato solo per la retinografia, si è recentemente espanso a dispositivi OCT-navigati e OCTA swept-source, migliorando significativamente i nostri flussi di lavoro clinici e rendendo più accessibili le diagnosi complesse. Stiamo attualmente assistendo alla transizione dell'OCTA dall'imaging widefield all'imaging ultra-widefield. Questo cambiamento offre un potenziale enorme per la scoperta di nuovi biomarcatori e la rivalutazione delle malattie retiniche. Esempi chiave sono il rilevamento delle lesioni prevalentemente periferiche (predominantly peripheral lesions, PPL) nella retinopatia diabetica o la capacità di quantificare e monitorare l'indice ischemico nei disturbi vascolari. Guardando al futuro, immagino che l'intelligenza artificiale (IA) rimodellerà radicalmente la nostra pratica clinica, integrando l'imaging multimodale, i dati clinici e i risultati di laboratorio. Prevedo inoltre che altri campi, come la cardiologia e la neurologia, esploreranno sempre più i biomarcatori retinici per una rilevazione precoce delle malattie cardiovascolari e neurodegenerative e per stratificarne il rischio di progressione e/o mortalità. Questo approccio multidisciplinare consentirebbe una gestione ottimizzata e personalizzata di ciascuna condizione, e potrebbe potenzialmente eliminare la necessità di studi di imaging invasivi.

**► D: *La tomografia a coerenza ottica ha permesso una visione pressoché microscopica della***

advanced diagnostics more accessible. We are currently witnessing OCTA transition from widefield to ultra-widefield imaging. This shift offers immense potential for the discovery of new biomarkers and the re-evaluation of retinal diseases. Prime examples are the detection of predominantly peripheral lesions (PPL) in diabetic retinopathy or the ability to quantify and monitor the ischemic index in vascular disorders. Looking ahead, I envision artificial intelligence (AI) will radically reshape our clinical practice by integrating multimodal imaging, clinical data, and laboratory findings. I also anticipate that other fields, such as cardiology and neurology, will increasingly explore retinal biomarkers for earlier disease detection and risk stratification. This integration would allow for optimized, individualized management of each condition, and potentially eliminate the need for invasive imaging studies altogether.

**► Q: *Optical coherence tomography has provided an almost microscopic view of the neuroretina. Spectral domain technology is now on the verge of being replaced by SS-OCT. New techniques, such as adaptive optics, which seemed to be the next step in retinal imaging, are still limited to a few experimental devices and centers. Could you reveal the upcoming applications in this critical field of Ophthalmology?***

**A:** Innovation in retinal imaging is essential for improving diagnosis and enabling better monitoring of our patients' conditions. I believe that spectral-domain and swept-source technologies will continue to complement each other. While swept-source OCT offers clear advantages, spectral-domain OCT is advancing with experimental devices that boast higher resolution, reaching up to 2  $\mu\text{m}$  of axial resolution in tissue.

**neuroretina. La tecnologia SD-OCT sta per essere ormai sostituita dagli SS-OCT. Nuove tecniche come le ottiche adattive, che sembravano dietro l'angolo come prossimo passo nell'imaging retinico, restano ancora riservate a pochi device sperimentali. Vuole svelarci le prossime applicazioni in questo campo così importante nell'Oftalmologia?**

**R:** La costante innovazione nell'imaging retinico è fondamentale per migliorare il percorso diagnostico e consentire un monitoraggio più efficace dei nostri pazienti. Con il rischio di andare contro-corrente, credo che le tecnologie spectral-domain e swept-source continueranno ad essere complementari.

Sebbene l'OCT swept-source offra vantaggi evidenti, l'OCT spectral-domain sta avanzando con dispositivi sperimentali che vantano una risoluzione più elevata, arrivando fino a 2 µm di risoluzione assiale nei tessuti.

Al Mass Eye and Ear, non abbiamo esperienza diretta con le ottiche adattive, ma siamo pionieri nell'imaging iperspettrale della retina. In collaborazione con Optina Diagnostics e grazie al lavoro di un nostro ex-fellow, Francesco (Francesco Romano, ndr), e di un'attuale fellow, la Dr.ssa Xinyi Ding, stiamo esplorando l'imaging iperspettrale per migliorare la visualizzazione dell'atrofia geografica utilizzando delle lunghezze d'onda specifiche. Questa tecnologia ha un grande potenziale, con applicazioni che spaziano dallo screening automatizzato dei disturbi maculari alla mappatura metabolica della retina umana. Siamo entusiasti per i futuri sviluppi in questo campo.

**► D: Quali sono i suoi futuri obiettivi di studio e ricerca? Come si svolge la sua giornata di lavoro, e come si compone il suo team di ricerca?**

At Mass Eye and Ear, we don't have direct experience with adaptive optics, but we are pioneers in hyperspectral retinal imaging. In collaboration with Optina Diagnostics and through the efforts of our previous fellow, Francesco, and our current fellow, Dr. Ding, we are exploring hyperspectral imaging to enhance the visualization of geographic atrophy using specific wavelength sequences. This technology holds great promise, with potential applications ranging from automated screening of macular disorders to metabolic mapping of the human retina. We are excited about the future developments in this area.

**► Q: What are your future study and research objectives? How does your workday unfold, and how is your research team structured?**

**A:** My weekly schedule is quite intense, as I try to balance clinical responsibilities—retina clinics and surgeries—with ongoing research in retinal imaging, and of course, making time for my family (laughs). Our retinal imaging lab is currently composed of three research fellows,



**R:** La mia agenda settimanale è piuttosto intensa, poiché cerco di bilanciare le responsabilità cliniche—ambulatori e interventi in retina—con la ricerca nell'imaging retinico e, naturalmente, di trovare il tempo per la mia famiglia (ride).

Il nostro laboratorio di imaging è attualmente composto da tre fellow di ricerca, due assistenti di ricerca e tre studenti di medicina che stanno trascorrendo con noi un anno "sabbatico" di ricerca. Collaboriamo regolarmente anche con fellow clinici e gli specializzandi di Mass Eye and Ear, studenti dell'Università di Harvard, il team di metabolomica in AMD (guidato dal Dr. Demetrios Vavvas e dalla Dr.ssa Deebea Husain), e il laboratorio di intelligenza artificiale del Mass Eye and Ear.

Al momento, un focus chiave della nostra ricerca è far progredire le applicazioni dell'intelligenza artificiale nell'imaging retinico. Nonostante la vasta gamma di strumenti AI disponibili, avvertiamo ancora una distanza tra i clinici e gli ingegneri che sviluppano queste tecnologie. Colmare questo divario attraverso una collaborazione più efficace con esperti di ricerca traslazionale è il nostro prossimo obiettivo, e credo che il Mass Eye and Ear, insieme all'area di Greater Boston, sia in una posizione unica per guidare questo campo grazie alla sua vibrante comunità accademica e di ricerca.

**► D: Come ultima domanda vorrei che inviaste un messaggio agli oculisti italiani che sempre così numerosi leggono e, con assiduità, seguono la nostra Rivista. In particolare, vorrei che suggerisse qualche consiglio ai giovani che stanno per iniziare la strada così esaltante dello studio dell'Oftalmologia.**

**R:** Quest'ultima domanda è probabilmente la più delicata (ride).

two research assistants, and three medical students who are spending their research year with us. We also collaborate regularly with clinical fellows and residents from Mass Eye, undergraduate students from Harvard University, the AMD Biomarkers team led by Dr Vavvas and Dr. Husain, and the AI lab at Mass Eye and Ear. At the moment, a key focus of our research is advancing AI applications in retinal imaging. Despite the wide range of AI tools available, we still sense a gap between clinicians and the engineers who develop these technologies. Bridging this gap through more effective collaboration with translational experts is our next goal, and I believe that Mass Eye and Ear, along with the Greater Boston area, is uniquely positioned to lead in this area thanks to its vibrant academic and research community.

**► Q: As a final question, I would like you to send a message to the many Italian ophthalmologists who regularly read and closely follow our Journal. In particular, could you offer some advice to young professionals who are about to embark on the exciting path of studying Ophthalmology?**

**A:** This last question is probably the most delicate one (laughs).

I personally have a great love for Italy—not only for its incredible food, rich history, and stunning monuments—but also for the many talented Italian colleagues I've had the pleasure to work with. From Prof. Staurenghi, who has built a lasting legacy here in Boston, to Ciccio (Dr. Francesco Romano), who recently made invaluable contributions to our lab, I've been fortunate to collaborate with some of the finest minds in Italian ophthalmology.

Mentorship is highly valued here in the United

Personalmente, nutro un grande amore per l'Italia - non solo per il suo cibo incredibile, la sua ricca storia e i suoi monumenti mozzafiato - ma anche per i tanti colleghi italiani di talento con cui ho avuto il piacere di lavorare. Dal Prof. Staurenghi, che ha lasciato il segno qui a Boston, a Ciccio (Dr. Francesco Romano), che più recentemente ha contribuito inestimabilmente alla crescita del nostro laboratorio di imaging, siamo stati fortunati a collaborare con alcune delle menti più brillanti dell'oftalmologia italiana.

La mentorship è molto apprezzata qui negli Stati Uniti, poiché è nostra responsabilità formare il futuro dell'Oftalmologia.

Per i giovani professionisti che iniziano questo percorso entusiasmante, il mio consiglio è semplice: siate curiosi e non perdetevi mai la passione per l'apprendimento. Siate instancabili nel cercare nuove conoscenze - non solo dai libri di testo o dai mentori - ma anche ponendovi domande critiche sul vostro campo di interesse. Non abbiate paura di sfidare i paradigmi esistenti ed esplorare nuove soluzioni.

Sebbene seguire una nuova idea o condurre esperimenti possa essere impegnativo e richiedere del tempo, la ricompensa di vedere il vostro lavoro avere un impatto tangibile sulla cura dei pazienti è inestimabile.

Ognuno di voi ha il potenziale per far progredire il nostro campo—quindi non esitate a perseguire i vostri obiettivi con entusiasmo e fiducia.

Infine, vorrei estendere nuovamente i miei più sinceri ringraziamenti al comitato editoriale di *Oftalmologia Domani*, ai suoi lettori ed in particolare modo al Dott. Amedeo Lucente per questa opportunità.

Non vedo l'ora di incontrare molti di voi ai prossimi congressi e di continuare il nostro impegno condiviso nel far progredire l'Oftalmologia.



States, as it's our responsibility to shape the future of Ophthalmology. For young professionals starting this exciting path, my advice is simple: stay curious and never lose your passion for learning. Be relentless in seeking new knowledge—not just from textbooks or mentors— but also by asking critical questions about your field of interest. Don't be afraid to challenge existing paradigms and explore new solutions. While following a new idea or conducting experiments can be demanding and time-consuming, the reward of seeing your work make a tangible impact on patient care is beyond measure. Each of you has the potential to push the field forward—so don't hesitate to pursue your goals with enthusiasm and confidence.

Last, I would like to extend my sincere thanks to the editorial board of *Oftalmologia Domani*, their readers, and in particular Dr. Amedeo Lucente for this opportunity. I look forward to seeing many of you at upcoming meetings and continuing our shared commitment to advancing Ophthalmology.



Massimo Accorinti<sup>1</sup>, Marta Gilardi<sup>2</sup>, Michela Cecere<sup>1</sup>, Daniele De Geronimo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> IRCCS Fondazione Bietti, Roma

<sup>2</sup> Ospedale Oftalmico, Roma



# Uveiti anteriori acute: come arrivare ad un'ipotesi di diagnosi etiologica con un'attenta osservazione clinica

## ABSTRACT

**Obiettivo:** Le uveiti anteriori costituiscono il 75% circa delle forme di uveite. Scopo del lavoro è proporre un approccio semplice e sistematico alle uveiti anteriori acute che consenta il rapido raggiungimento di un'ipotesi diagnostica e la conseguente scelta terapeutica senza l'ausilio di indagini sofisticate, ma con una meticolosa metodologia di osservazione e nozioni epidemiologiche.

**Metodi:** Nelle uveiti anteriori acute possono essere individuati segni (reazione pericheratica, precipitati endoteliali, flogosi in camera anteriore, presenza di fibrina, ipopion, ipoema, sinechie iridolenticolari, modificazioni dell'iride), e sintomi (dolore, fotofobia, lacrimazione, annebbiamento visivo) che consentono di orientarsi verso una corretta diagnosi. La pressione endoculare, a seconda delle cause che sottendono l'uveite, può essere inferiore alla norma per ridotta secrezione dell'epitelio ciliare, o superiore, come nei casi di infezione virale, per flogosi del trabecolato.

La conoscenza delle note basilari dell'epidemiologia è fondamentale per raggiungere un'ipotesi diagnostica. Si possono osservare uveiti non-infettive (uveite associata all'antigene HLAB27 e quella associata a malattie sistemiche come nefrite tubulointerstiziale, spondiloartrite sieronegativa, artrite psoriasica, artrite reattiva, morbo di Crohn, rettocolite ulcerosa, sarcoidosi, malattia di Behçet) ed uveiti infettive (da herpes simplex, varicella e cytomegalovirus e, più raramente correlate ad infezione luetica e tubercolare) ed una percentuale di uveiti anteriori acute che non riconoscono una precisa etiologia: le cosiddette uveiti idiopatiche.

Viene quindi proposto un percorso metodologico che, attraverso l'osservazione delle singole manifestazioni cliniche, possa portare ad un sospetto etiologico che potrà trovare la sua conferma attraverso l'esecuzione di limitate indagini laboratoristiche/radiologiche, con notevole risparmio di risorse.

**Conclusioni:** l'osservazione attenta delle differenti caratteristiche cliniche dell'uveite anteriore acuta deve orientare l'oftalmologo verso una diagnosi presunta che potrà poi essere avvalorata da indagini specifiche. È fondamentale ricordare che l'uveite può rappresentare l'epifenomeno di una malattia sistemica che potrebbe definirsi anche a distanza di anni dall'esordio dell'uveite: è quindi compito dell'oftalmologo accertarsi sempre delle condizioni di salute generale del paziente, per poter suggerire le indagini o consulenze più opportune ad un approccio integrato e dinamico al problema infiammatorio oculare.

**Keywords:** uveiti anteriori acute, uveiti infettive, uveiti non infettive, uveite granulomatosa, uveite non granulomatosa, epidemiologia, prelievo umore acqueo.

## Introduzione

Le uveiti sono flogosi del tessuto uveale costituito da iride, corpo ciliare e coroide. Tuttavia la centralità anatomica dell'uvea determina, in occasione dei suoi processi infiammatori, il

coinvolgimento di altre strutture oculari quali la cornea, la sclera, il vitreo, la retina ed il nervo ottico. Per approcciare adeguatamente un paziente con uveite è necessario preliminarmente individuare quali sono le strutture interessate

dal processo infiammatorio: si distinguono pertanto uveiti anteriori, quando il processo flogistico interessa l'iride ed il corpo ciliare, uveiti intermedie quando invece le strutture coinvolte sono la pars plana ed il vitreo, uveiti posteriori in caso di infiammazione di retina e coroide, e panuveiti quando sono interessate tutte le strutture uveali.

In Italia non vi sono studi epidemiologici di popolazione che possano indicare la reale prevalenza delle uveiti nella popolazione generale, ma solo descrizioni di centri di riferimento per la diagnosi e la terapia delle uveiti che, necessariamente, non rispettano la reale prevalenza considerando che vengono inviate a tali centri i casi più complessi, con preminente interessamento delle strutture oculari posteriori e quindi con rischio maggiore di compromissione dell'acuità visiva.

Se si considerano i dati provenienti da altre nazioni, derivati prevalentemente dalla consultazione dei registri delle compagnie di assistenza medica, si evince che le uveiti hanno un'incidenza variabile nella popolazione tra il 10.6 ed il 52.4/100.000/anno ed una prevalenza tra il 17.3 ed il 114.3/100.000 (1-5) e le uveiti acute e/o ricorrenti costituiscono circa il 70% delle uveiti (3). Le forme anteriori sono senza dubbio le più frequenti flogosi uveali nella popolazione generale nelle Hawaii (72%) (3), seguite dalle uveiti posteriori e panuveiti (21%), e dalle intermedie (6%). Altri studi precedenti hanno riportato addirittura una percentuale di uveiti anteriori nella popolazione generale pari al 90% (6).

Le uveiti anteriori costituiscono, quindi, la forma di flogosi che più frequentemente si osserva nella vita professionale di un oftalmologo, ed il rapporto fra uveiti anteriori acute e croniche è pari a 8.3:1.7 nella popolazione generale e 6.5:3.5 in differenti centri di riferimento in Italia e nel mondo (7-11). Anche tale dato deve essere

considerato criticamente, perché è sicuramente più probabile che un paziente con infiammazione cronica possa presentare maggiori difficoltà nella gestione a lungo termine e venga inviato a centri specializzati.

Le uveiti anteriori acute possono quindi essere considerate la più frequente forma di uveite e costituiscono il 75% delle suddette.

Scopo del presente lavoro è quello di proporre un approccio semplice e sistematico a questa tipologia di infiammazioni oculari che possa consentire il raggiungimento rapido di un'ipotesi diagnostica e la conseguente scelta terapeutica in prima istanza, ed in ogni setting lavorativo, senza l'ausilio di indagini sofisticate, ma con una meticolosa metodologia di osservazione e poche nozioni epidemiologiche.

## 1. METODOLOGIA DI OSSERVAZIONE

I sintomi delle uveiti anteriori acute sono noti e costituiti da dolore, fotofobia, lacrimazione, annebbiamento visivo.

I segni precipui sono: la reazione pericheratica; la presenza di precipitati endoteliali; la flogosi più o meno intensa in camera anteriore con possibile osservazione di accumuli di fibrina; l'ipopion o l'ipoema; la miosi; la formazione di sinechie iridolenticolari e le modificazioni dell'iride. La pressione endoculare, a seconda delle cause che sottendono l'uveite, può essere inferiore alla norma, o all'occhio controlaterale nelle forme monolaterali, per ridotta secrezione dell'epitelio ciliare, o superiore, come nei casi di infezione virale, per flogosi del trabecolato (trabeculite).

### **Precipitati endoteliali**

La presenza di cellule infiammatorie sull'endotelio corneale è caratteristica delle uveiti anteriori. La disposizione dei precipitati endoteliali, a triangolo con base inferiore o a fuso nella parte

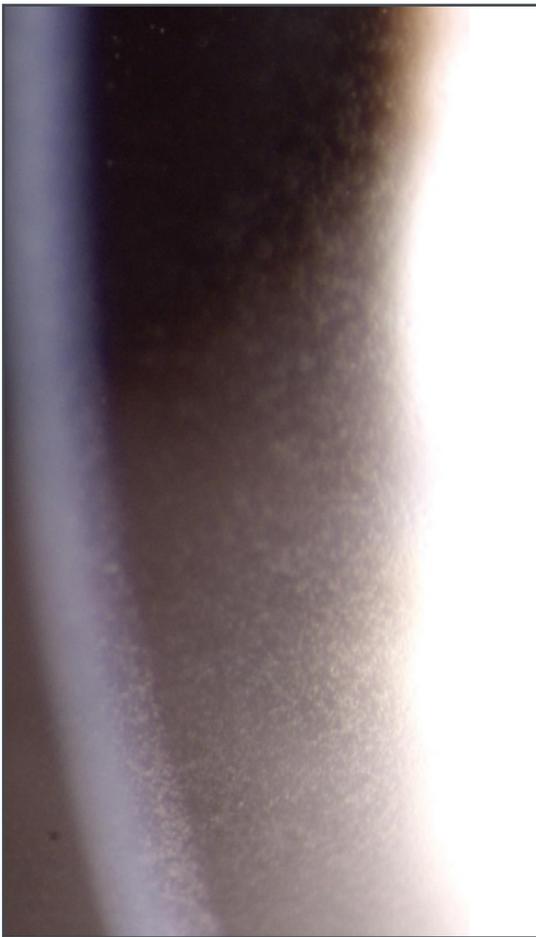


Figura 1 - Precipitati fini.

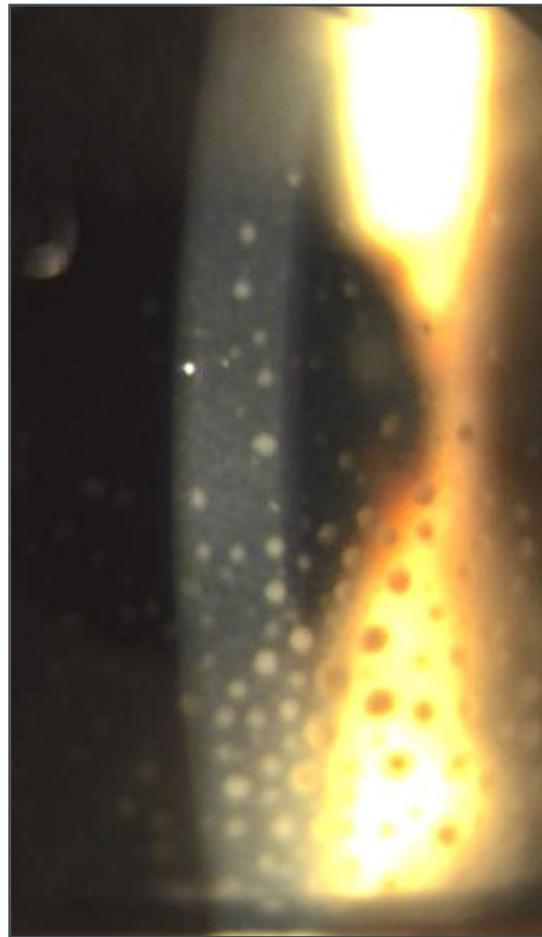


Figura 2 - Precipitati granulomatosi.

centrale ed inferiore della cornea, dipende dalla forza di gravità, dalle forze di convezione e dai potenziali elettrici endoteliali.

L'osservazione della loro forma e grandezza consente di eseguire una seconda classificazione: non solo quella di uveiti anteriori acute, ma anche di uveiti granulomatose o non granulomatose.

Vengono infatti distinti:

- precipitati a grasso di montone (Fig. 1) di grandi dimensioni, che sono costituiti da macrofagi e cellule epiteliali. Questi sono presenti nelle uveiti cosiddette granulomatose (tubercolosi, sarcoidosi, lue, malattia di Vogt-Koyanagi-Harada, alcune uveiti virali)
- precipitati piccoli e medi (Fig. 2), talora difficili da evidenziare (polvere endoteliale), costituiti da linfociti e plasmacellule. Questi

sono tipici delle uveiti non-granulomatose, come le uveiti anteriori che si associano a malattie reumatologiche (spondiloartrite sieronegativa, artrite psoriasica, artrite reattiva), gastroenterologiche (morbo di Crohn, rettocolite ulcerosa) o renali (uveite associata a nefrite tubulointerstiziale).

#### **Flogosi in camera anteriore**

L'entità della flogosi in camera anteriore osservabile nelle uveiti anteriori acute dipende fondamentalmente dall'acuzie dell'uveite e dal tempo intercorso fra l'insorgenza dei sintomi e la prima valutazione oftalmologica. Ad esempio, nei pazienti con uveite anteriore acuta recidivante associata a malattie reumatologiche, è possibile che il soggetto percepisca l'approssimarsi della recidiva 24-48 ore prima rispetto al possibile

Tabella 1 - Quantificazione dell'essudazione proteica in camera anteriore (fenomeno di Tyndall)	
Grado	Descrizione
0	Nessuno
1+	Lieve
2+	Moderato (dettagli iride e lente ben visibili)
3+	Marcato (dettagli iride e lente offuscati)
4+	Intenso (fibrina o acqueo plastico)

Tabella 2 - Quantificazione dell'essudazione cellulare in camera anteriore	
Grado	Cellule per campo (1 mm x 1 mm fessura)
0	< 1
0.5+	1-5
1+	6-15
2+	16-25
3+	26-50
4+	>50

riscontro dell'uveite da parte dell'oftalmologo. Non è quindi infrequente che questi pazienti si presentino ad un pronto soccorso lamentando sintomi che possono non trovare inizialmente un riscontro obiettivo.

È importante nelle uveiti anteriori acute, così come in tutte le tipologie di uveite, quantificare l'entità della flogosi in camera anteriore: questa si effettua seguendo le indicazioni del gruppo di studio internazionale sulle uveiti (SUN) (11) osservando il contenuto della camera anteriore con lampada a fessura e con ampiezza della stessa pari a 1x1 mm. La corretta quantificazione della flogosi in camera anteriore è essenziale per regolare la giusta posologia della terapia da intraprendere.

Le tabelle 1 e 2 riportano tale classificazione. Le forme iperacute di uveiti anteriori, come quelle che si osservano nelle malattie reumatologiche precedentemente citate e, ad esempio nell'interessamento dell'uvea anteriore della malattia di Behçet, possono presentarsi con un ipopion, raccolta di cellule infiammatorie nello sfondato camerulare inferiore. Tale evenienza, tuttavia, si sta riducendo, per la prontezza con la quale i pazienti richiedono una consulenza oftalmologica, così come l'infiammazione ad

impronta emorragica, che è tipica delle forme virali.

### Miosi

L'edema ed il rigonfiamento infiammatorio dello stroma irideo, oltre ad un coinvolgimento diretto dello sfintere pupillare, provocano una miosi nei pazienti con uveite anteriore acuta. La risoluzione delle modificazioni descritte con colliri midriatico-cicloplegici, consente non solo la prevenzione e/o risoluzione delle sinechie iridolenticolari, ma anche di produrre un notevole effetto antidolorifico ed antinfiammatorio

### Formazione di sinechie iridolenticolari

Nelle uveiti anteriori acute, soprattutto in quelle iperacute, e quando vi sia un ritardo tra l'esordio dei sintomi e la prima visita oculistica, è frequente osservare la formazione di sinechie iridolenticolari. Tale aspetto, di entità variabile, si verifica per l'intensa essudazione proteica in camera anteriore e non è patognomico delle uveiti acute, potendosi facilmente osservare anche nelle forme croniche. Se trattate rapidamente, si risolvono restando, a volte, ammassi di pigmento sulla cristalloide anteriore. Se trascurate, o insorte nelle forme croniche, tendono con il

tempo ad organizzarsi in tessuto fibroso tenacemente adeso alla cristalloide che determina nei casi di completo interessamento del margine pupillare, un blocco pupillare con aspetto dell'iride a bombè e ipertono conseguente

### **Modificazioni dell'iride**

Nelle uveiti anteriori acute recidivanti si può osservare sia una modificazione uniforme dello stroma irideo, dovuta all'atrofia che consegue alla flogosi ed all'aumento della pressione endoculare, sia un'atrofia settoriale, espressione di necrosi ischemica iridea. Entrambe le condizioni si osservano tipicamente nelle uveiti acute ad etiologia virale, mentre un'atrofia iridea diffusa è anche possibile e frequente nelle uveiti anteriori croniche

## **2. NOTE BASILARI DI EPIDEMIOLOGIA SULLE UVEITI ANTERIORI ACUTE PIÙ FREQUENTI**

Un'uveite anteriore acuta può essere (12-15):

- 1. correlata all'antigene di istocompatibilità HLA B27, in assenza di altre manifestazioni sistemiche**
- 2. associata a spondiloartrite sieronegativa, artrite psoriasica, artrite reattiva, morbo di Crohn e rettocolite ulcerosa**

Le caratteristiche cliniche sono quelle tipiche, già riportate, dell'uveite anteriore acuta ma, in tutte queste condizioni, l'uveite è prevalentemente monolaterale, spesso alterante, con un caratteristico interessamento a ping-pong di entrambi gli occhi. Si associa frequentemente ad ipotono oculare.
- 3. associata a sindrome tubulointerstiziale**

Non differisce da quanto descritto, se non per il fatto di essere spesso bilaterale.
- 4. associata a sarcoidosi**

L'uveite anteriore acuta da sarcoidosi,

contrariamente a quella cronica, può esordire come un'uveite non granulomatosa, non fibrinosa che si accompagna alla forma acuta di sarcoidosi sistemica. Spesso è bilaterale.

## **5. espressione iniziale/parziale di una malattia di Behçet**

La malattia di Behçet è una rara vasculite sistemica che si presenta a livello oculare prevalentemente con un interessamento del segmento posteriore o una panuveite. In alcuni pazienti, soprattutto di sesso femminile e di età media intorno o superiore ai 40 anni, si può manifestare come un'uveite anteriore acuta, prevalentemente bilaterale. In questi pazienti la diagnosi è semplice, poiché si basa sulla presenza di 4 segni clinici: aftosi orale recidivante (> 3 episodi l'anno), segno ritenuto indispensabile per la diagnosi di malattia secondo la classificazione del gruppo di studio internazionale sulla malattia (16), aftosi genitale, manifestazioni cutanee ed uveite. La presenza di aftosi orale, uveite ed uno degli altri segni clinici può far diagnosi di malattia. Non vi sono indagini di laboratorio utili per la conferma della diagnosi.

## **6. espressione di infezione luetica**

L'uveite anteriore acuta in corso di sifilide secondaria si riscontra nel 4% dei pazienti con sifilide e nel 50% di essi è bilaterale. Può associarsi alla formazione di roseole iridee che evolvono in papule e poi noduli. L'uveite anteriore luetica non costituisce comunque la forma più frequente di coinvolgimento oculare in corso di infezione sifilitica.

## **7. espressione di infezione tubercolare**

L'interessamento anteriore da tubercolosi si manifesta più frequentemente come un'uveite granulomatosa, monolaterale o

asimmetrica, ma in alcuni casi si può anche osservare un'uveite grave non granulomatosa, particolarmente recidivante. Come nella sifilide, l'interessamento infiammatorio acuto esclusivo del segmento anteriore in corso di tubercolosi è percentualmente inferiore alle altre localizzazioni uveali della flogosi.

**8. associata a rottura della capsula anteriore del cristallino/presenza di residui lenticolari (uveite facogena/facoanafilattica)**

Essenziale la presenza di una cataratta ipermatura o di un trauma (penetrante o no) che abbia provocato la rottura della capsula anteriore, o di residui lenticolari post-intervento di cataratta. L'uveite è granulomatosa, di intensità variabile e spesso ipertensiva.

**9. infezioni virali**

**9 a) herpes simplex (HSV)**

L'uveite anteriore da herpes simplex può esordire sia come prima manifestazione di infezione erpetica che in pazienti con una storia pregressa di cheratite erpetica. Monolaterale, ipertensiva, granulomatosa, può presentarsi con ipopion e/o ipoema.

**9 b) herpes zoster (VZV)**

L'uveite anteriore da herpes zoster esordisce generalmente dopo 7 o più giorni dal coinvolgimento cutaneo, è monolaterale, granulomatosa, ipertensiva. Più frequente negli anziani, è possibile che si presenti in assenza di manifestazioni cutanee evidenti (zoster sine herpete). Sono frequenti fenomeni ischemici iridei o del segmento anteriore.

**9 c) cytomegalovirus (CMV)**

L'uveite anteriore acuta da CMV, monolaterale, si presenta tipicamente con una scarsa reazione pericheratica, precipitati di medie dimensioni o a forma di moneta,

centrali ed a volte perilimbari, una scarsa reazione in camera anteriore ed un ipertono notevole, spesso superiore ai 40 mmHg. Le caratteristiche descritte sono quelle della sindrome di Posner-Schlossman, ove spesso sono stati riscontrati frammenti di DNA nell'umore acqueo.

**10. uveiti idiopatiche**

Esiste poi una percentuale, anche abbastanza elevata, di uveiti anteriori acute che non riconoscono una precisa etiologia: le cosiddette uveiti idiopatiche.

La classificazione di un'uveite come idiopatica deriva dall'evidenza che effettivamente vi sono delle uveiti di cui non si riesce ad individuare la causa, a dispetto di ogni possibile indagine clinico-strumentale eseguita, e che tale rimarranno per tutta la vita. Tra queste vi sono quelle uveiti che si presentano, ad esempio, come episodio isolato. Tuttavia esistono anche uveiti che rappresentano l'epifenomeno di una malattia sistemica che potrà manifestarsi anche a distanza di anni dall'episodio infiammatorio oculare.

E' quindi corretto e/o indispensabile prescrivere indagini ematochimiche, esami radiologici, consulenze internistiche, reumatologiche, infettivologiche, ecc. nei pazienti che presentano un primo episodio di uveite anteriore? Non si deve e non si può generalizzare. Vi sono, infatti, molte tipologie di uveiti, in senso lato ma anche di uveiti anteriori nello specifico: bisogna quindi necessariamente eseguire un esame obiettivo che classifichi inizialmente anatomotopograficamente l'uveite, ed orienti verso una possibile definizione etiologica. Successivamente si procederà alla prescrizione delle indagini necessarie ad avvalorare o confutare l'ipotesi etiologica, senza

prescrivere un'infinità di indagini costose per il paziente e/o per il sistema sanitario che potrebbero anche portare, nel caso di positività, ma non necessariamente congrua con il tipo di uveite sofferta, ad erronee conclusioni. Tale procedura, proposta da Smith e Nozik negli anni '70, prende il nome di "tailored approach" (17).

Ma prima di considerare l'effettuazione di indagini di laboratorio, radiologiche o di consulenze, i cui risultati non sempre sono disponibili in tempi brevi, si possono effettuare considerazioni cliniche che orientino verso una diagnosi presunta che sarà poi successivamente avvalorata dai risultati dei test prescritti ma che però consente un intervento terapeutico immediato.

Le entità cliniche che possono presentarsi con un'uveite anteriore acuta, possono essere divise in due grandi gruppi: uveiti infettive e uveiti non-infettive.

Nel gruppo delle uveiti non-infettive confluiscono l'uveite associata all'antigene HLAB27, l'uveite associata a malattie sistemiche (nefrite tubulo-interstiziale, spondiloartrite sieronegativa, artrite psoriasica, artrite reattiva, morbo di Crohn, rettocolite ulcerosa, sarcoidosi, malattia di Behçet) ed un'entità clinica specifica oftalmologica (uveite facolitica/facoanafilattica). Tutte queste entità necessitano e beneficiano, in senso lato ed almeno in prima istanza, di un trattamento corticosteroidico

Le infezioni che possono invece presentarsi come un'uveite anteriore acuta sono quelle virali (da herpes simplex, varicella e cytomegalovirus), sicuramente le forme più frequenti di uveite anteriore infettiva, e, più raramente, le uveiti tubercolari e luetica. Nelle uveiti anteriori virali, invece, l'utilizzo della sola terapia steroidea potrebbe provocare non solo una slatentizzazione di un'infezione corneale (per le uveiti da herpes

simplex e zoster) ma anche favorire la progressione della flogosi con un interessamento posteriore successivo (retinite virale, necrosi retinica acuta) (18) Ciò non si verifica, generalmente, per le uveiti luetiche e tubercolari se il trattamento corticosteroidico proposto è somministrato in attesa dell'effettuazione delle indagini di laboratorio appropriate.

Vi è quindi l'esigenza di offrire al medico oftalmologo, impegnato magari in attività di pronto soccorso, alcune indicazioni cliniche che possano supportare una diagnosi di uveite virale e consentire di prescrivere un'adeguata terapia antivirale in associazione alla terapia corticosteroidica.

A tal fine abbiamo verificato in uno studio che ha coinvolto 168 pazienti con uveite anteriore acuta come alcune caratteristiche cliniche dell'uveite anteriore acuta siano statisticamente più frequenti nelle uveiti anteriori acute virali rispetto a quelle non-virali. Esse sono: la monolateralità, la durata limitata, la presenza di reazione pericheratica, una storia di precedenti cheratiti, ed una pressione endoculare > 24 mmHg ( $p < 0.001$ ). Inoltre, nelle forme recidivanti, la comparsa di atrofia iridea, sia a settore che diffusa, è anch'essa risultata tipica delle uveiti virali ( $p < 0.001$ ) (19)

Viceversa la presenza di precipitati endoteliali fini è più tipica delle uveiti anteriori acute non virali ( $p < 0.001$ ). (19)

La presenza di un'uveite monolaterale con pressione endoculare > 24 mmHg è suggestiva quindi di una forma virale con una sensibilità pari all'87.9% ed una specificità del 100%, mentre se compare anche un'atrofia iridea la sensibilità sale al 93.9% e la specificità permane al 100%. (19).

È quindi possibile con il solo esame obiettivo, sospettare un'etiologia virale dell'uveite anteriore acuta presente in un paziente.

Il passo ulteriore da eseguire è quello di individuare quale fra gli herpes sia il responsabile della flogosi in atto.

Nel caso l'uveite compaia in concomitanza o in stretta relazione temporale con uno zoster oftalmico, la storia clinica è dirimente per la diagnosi.

In caso contrario si possono adottare due condotte: 1) eseguire test sierologici ed intraoculari per la ricerca di anticorpi antivirali specifici e biomolecolari sull'umore acqueo per l'individuazione di frammenti del genoma virale (PCR), oppure 2) riconsiderare ulteriormente, più specificamente, le caratteristiche cliniche dell'uveite.

Prima di effettuare i test sierologici bisogna però necessariamente ricordare che la maggior parte della popolazione, nel corso della vita, entra in contatto con questi virus (herpes simplex, zoster e cytomegalovirus) o ne effettua la vaccinazione (antivaricella).

È pertanto ovvio che, esclusi quei rarissimi casi in cui è possibile reperire IgM nel siero dei pazienti affetti da uveite anteriore acuta al loro primo episodio, qualsiasi riscontro di IgG non può essere direttamente correlato all'uveite in atto. Tuttavia la loro assenza, in un paziente immunocompetente, ne può escludere la relazione causale, e quindi la loro determinazione può

**Tabella 3 - Differenze di sintomi riscontrati in pazienti con uveite da HSV, VZV e CMV**

Sintomi	HSV	VZV	CMV	HSV vs VZV	HSV vs CMV	VZV vs CMV
Iperemia	85%	78%	34%	0.58	<0.001	<0.001
Dolore	48%	42%	9%	0.65	<0.001	<0.001
Riduzione AV	86%	70%	12%	0.13	<0.001	<0.001

**Tabella 4 - Differenze di segni riscontrati in pazienti con uveite da HSV, VZV e CMV**

Segni	HSV	VZV	CMV	HSV vs VZV	HSV vs CMV	VZV vs CMV
Reazione pericheratica	72%	71%	27%	1	<0.001	<0.001
Precipitati endoteliali piccoli	30%	35%	65%	0.82	<0.001	<0.001
Precipitati endoteliali a moneta	4%	0%	38%	0.23	<0.001	<0.001
Cellule > 0.5	97%	96%	74%	1	0.006	<0.001
Tyndall > 1	91%	78%	30%	0.22	<0.001	<0.001
Atrofia iridea diffusa	29%	25%	80%	1	0.02	<0.001
Sinechie posteriori	12%	15%	2%	1	0.04	<0.001
IOP > 21 mmHg	70%	63%	93%	0.51	<0.001	<0.001

comunque rivelarsi utile.

Il prelievo dell'umore acqueo per la ricerca del genoma virale intraoculare e/o della produzione di immunoglobuline specifiche intraoculari (test di Goldmann-Witmer) è una procedura modicamente invasiva che comunque, in circa il 20-30% dei casi, può risultare falsamente negativa, sia per la scarsa quantità di materiale prelevato che, maggiormente, quando il prelievo non venga effettuato nella fase acuta dell'uveite

Uno studio multicentrico giapponese, eseguito su 259 pazienti affetti da uveite virale accertata con positivo riscontro del genoma virale nell'umore acqueo per i soggetti con diagnosi di infezione da HSV e CMV e per la contemporanea presenza di zoster oftalmico in quelli con infezione da VZV, ha invece offerto degli spunti statistici per eseguire una diagnosi differenziale fra le uveiti anteriori acute virali (21). Nella tabella 3 sono riportati le percentuali relative ai sintomi dei pazienti con le diverse tipologie di infezione erpetica oculare.

Quindi la pressoché assenza di dolore, la scarsa iperemia e una rara riduzione dell'acuità visiva possono indirizzare verso una diagnosi di uveite anteriore da CMV.

Nella tabella 4 sono riportate le percentuali relative ai segni clinici dei pazienti con le diverse tipologie di infezione erpetica oculare

Inoltre le uveiti da CMV si distinguono dalle altre uveiti virali per avere meno reazione pericheratica ed infiammazione in camera anteriore, per i precipitati più piccoli e "a moneta" rispetto a quelli granulomatosi, per la rarità delle sinechie iridolenticolari e per un'atrofia iridea diffusa e non a settore.

## Conclusioni

In conclusione l'osservazione attenta delle differenti caratteristiche cliniche dell'uveite anteriore acuta può, in prima istanza, orientare

l'oftalmologo verso una diagnosi presunta che potrà poi essere avvalorata da indagini specifiche.

Le uveiti acute anteriori virali possono (e dovrebbero) essere sempre sospettate in presenza di un coinvolgimento infiammatorio monolaterale con ipertono oculare e, nei casi recidivanti, per la comparsa di atrofia iridea sia a settore (uveiti da herpes simplex e zoster) che diffusa (uveiti da cytomegalovirus). Tale ipotesi consente di somministrare al soggetto interessato, fin dall'esordio dell'uveite, una terapia appropriata, antivirale e corticosteroidica.

Una valutazione approfondita dei sintomi riferiti dal paziente può indirizzare verso la distinzione fra uveite da herpes simplex, zoster o cytomegalovirus. Inoltre la combinazione della valutazione dei sintomi con quella di segni clinici particolari (assenza di reazione pericheratica, tipologia dei precipitati endoteliali, scarsa reazione infiammatoria intraoculare, atrofia iridea diffusa piuttosto che a settore, assenza di sinechie posteriori) può consentire addirittura una diagnosi differenziale presunta fra le varie forme di infezione erpetica. Indagini successive quali la titolazione degli anticorpi antivirali sierici, la PCR nell'umore acqueo, e la determinazione del rapporto esistente tra anticorpi antivirali riscontrati nell'umore acqueo e nel siero (coefficiente di Goldmann-Witmer), che se positivo dimostra la produzione intraoculare degli stessi, possono, se necessario, confermare la diagnosi. Tale aspetto si rende necessario nel caso in cui, per ridurre la frequenza delle recidive di queste uveiti, si debbano ad esempio prescrivere a lungo termine terapie antivirali sistemiche con protocolli non previsti dall'attuale legislazione farmaceutica.

Quando la valutazione dei sintomi e dei segni clinici presentati dal paziente non depongano per una possibile etiologia virale bisogna

**Tabella 5 - Indagini da eseguire nei pazienti con uveite anteriore acuta non infettiva in relazione alle caratteristiche cliniche evidenziate e all'anamnesi eseguita**

Patologia sospettata	Analisi da richiedere	Tipo di uveite
Uveite HLA B27 correlata	HLA B27	Monolaterale alternante
Uveite in spondiloartrite sieronegativa	HLA B27, consulenza reumatologica, RMN articolazioni lombosacrali e sacroiliache	Monolaterale alternante
Uveite psoriasica	HLAB27, consulenza reumatologica/ dermatologica	Monolaterale alternante
Artrite reattiva	Consulenza reumatologica, esame urine con urinocoltura	Monolaterale alternante
Morbo di Crohn/rettocolite ulcerosa	Calprotectina fecale, consulenza gastroenterologica	Monolaterale alternante
Uveite associata a nefrite tubulointerstiziale (TINU)	Esame urine, consulenza nefrologica	Prevalentemente bilaterale
Uveite in sarcoidosi	ACE test, liozima, calcemia, calciuria, sottopopolazioni linfocitarie, TC torace, consulenza pneumologica (lavaggio broncoalveolare/ biopsia)	Prevalentemente bilaterale

necessariamente, prima di etichettare l'uveite in atto come idiopatica, eseguire degli accertamenti volti alla sua definizione etiopatogenetica. E' importante sottolineare che esistono due forme di uveite, la luetica e la tubercolare, che possono presentarsi con qualsiasi tipologia anatomica di flogosi uveale. Pertanto le indagini per escludere queste due infezioni (quantiferon TB gold, intradermoreazione di Mantoux, TC torace ad alta risoluzione e, se positive, consulenza infettivologica per la tubercolosi; VDRL-TPHA e, se positive, test HIV e consulenza infettivologica per la lue) sono consigliate non solo nei pazienti con uveite anteriore acuta, ma in tutti i tipi di uveite.

Successivamente si dovrà considerare con un'attenta anamnesi la presenza di sintomi sistemici. Questi possono essere condizione sufficiente

per la diagnosi nel caso di interessamento oculare in corso di malattia di Behçet (presenza di aftosi orale, aftosi genitale, manifestazioni cutanee, incluso la positività del pathergy test che può essere facilmente eseguito anche da un oculista), mentre possono orientare verso una malattia reumatologica che, a seconda dei distretti interessati, necessiterà di essere confermata con opportune indagini e consulenze. In questi pazienti quindi, si procederà, oltre ad una valutazione sulle condizioni generali da eseguirsi con l'effettuazione di emocromo con formula, VES, PCR, studio della funzionalità epatica e renale, all'esecuzione di indagini specifiche (riportate in tabella 5) da prescrivere in considerazione dell'interessamento uveitico mono o bilaterale e delle caratteristiche di recidivanza. La diagnosi di uveite facoltica o facoanafilattica

si basa sull'anamnesi e sull'esame obiettivo, In caso d'insorgenza dopo un intervento chirurgico oculare, per la gravità dei sintomi presentati, può essere effettuato, contestualmente alla rimozione del materiale lenticolare presente, un prelievo dell'umore acqueo/vitreo per escludere un'endofalmitide postoperatoria. Infine bisogna ricordare, come già anticipato, che l'uveite può rappresentare la prima manifestazione di un processo infiammatorio

sistemico: è quindi compito dell'oftalmologo, che non deve dimenticare di essere sempre un medico, accertarsi non solo in occasione del primo episodio di uveite, ma durante tutto il follow-up, anche se il paziente non presenta segni e sintomi di recidiva di uveite, delle sue condizioni di salute generale, per poter suggerire le indagini o consulenze più opportune ad un approccio integrato e dinamico al problema infiammatorio oculare.

## REFERENCES

- 1) Saari KM, Paivonsalo-Hietanen T, Vaahtoranta-Lehtonen H et al.: *Epidemiology of endogenous uveitis in Southern Finland. Acta Ophthalmol* 1995; 73: 345-349.
- 2) Gritz DC, Wong J.G.: *Incidence and prevalence of uveitis in Northern California. Ophthalmology* 2004; 111: 491-500.
- 3) Acharya NR, Tham VM, Esterberg E et al.: *Incidence and prevalence of uveitis. Results from the Pacific Ocular Inflammation Study. JAMA Ophthalmol* 2013; 131: 1405-1412.
- 4) Rim TH, Kim SO, Ham D, et al.: *Incidence and prevalence of uveitis in South Korea: a nationwide cohort study. Br J Ophthalmol* 2018; 102: 79-83.
- 5) Garcia-Aparicio A, Garcia de Yébenes MJ, Oton T, Muñoz-Fernández S: *Prevalence and incidence of uveitis: a systematic review and meta-analysis. Ophthalmol* 2021; 28: 461-468.
- 6) Wakefield D, Chang JH: *Epidemiology of uveitis. Int Ophthalmol Clin* 2005; 45: 1-13.
- 7) Pivetti-Pezzi P, Accorinti M, la Cava M et al.: *Endogenous uveitis: an analysis of 1417 cases. Ophthalmologica* 1996; 210: 234-238.
- 8) Mercanti A, Parolini B, Bonora A. et al.: *Epidemiology of endogenous uveitis in north-eastern Italy. Analysis of 655 ne cases. Acta Ophthalmol* 2001; 79: 64-68.
- 9) Cimino L, Aldigeri R, Salvarani C et al.: *The causes of uveitis in a referral center of Northern Italy. Int Ophthalmol* 2010; 30: 521- 529.
- 10) Tsiroki T, Dastiridou A, Symeonidis C et al.: *A focus on epidemiology of uveitis. Ocul Immunol Inflamm* 2018; 26: 2-16.
- 11) Miserocchi E, Fogliato G, Modorati GM, Bandello F: *Review on the worldwide epidemiology of uveitis. Eur J Ophthalmol* 2013; 705-717.
- 12) The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) working group: *Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. Am J Ophthalmol* 2005; 140: 509-516.
- 13) Pivetti-Pezzi P.: *Le Flogosi Uveali, Masson, Italia, 1996.*
- 14) Foster SC, Vitale AT: *Diagnosis and Treatment of Uveitis. Jaypee Medical Publisher, New Delhi 2013.*
- 15) Nussenblatt RB, Whitcup SC. *Uveitis: Fundamentals and Clinical Practice. Mosby Elsevier, New York, 2004.*
- 16) Jones N. *Uveitis. Jaypee Medical Publisher, London 2013.*
- 17) International Study Group for Behçet's Disease: *Criteria for diagnosis of Behçet's disease Lancet* 1990; 335: 1078-1080.
- 18) Smit RE, Nozik RA: *Uveitis. A clinical approach to diagnosis and management, Williams and Wilkins, Baltimore, 1983.*
- 19) Accorinti M, Palermo E, Gilardi M, Gattegna R: *Interessamento del segmento anteriore in pazienti affetti da necrosi retinica acuta. Boll Ocul* 2008; 87: 203-208.
- 20) Accorinti M, Petitti L, Gaeta A et al.: *Viral acute anterior uveitis: clinical signs useful for differential diagnosis. Ocul Immunol Inflamm* 2021; 29: 1355-1362.
- 21) Terada Y, Kaburaki T, Takase H et al.: *Distinguishing features of anterior uveitis caused by herpes simplex virus, varicella-zoster virus and cytomegalovirus. Am J Ophthalmol* 2021; 227: 191-200.



**Mario Sbordone, Ada Orrico**

U.O.C. Oculistica, Ospedale S. Maria Delle Grazie, Pozzuoli (NA)



# MIGS - MIBS... Quante sigle?!

## Facciamo chiarezza sulle chirurgie antiglaucoma meno invasive

### **Abstract**

**Obiettivo:** l'articolo fa il punto sulle differenze intercorrenti tra le tante nuove tecniche di chirurgia antiglaucoma a invasività minore rispetto alle tecniche tradizionali.

**Metodi:** verranno illustrate nel dettaglio le diverse tecniche, ciascuna col suo target chirurgico (trabecolato, canale di Schlemm, spazio sottocongiuntivale, spazio sopracoroideale), le sue indicazioni, le reali aspettative, risultati e complicanze.

**Conclusioni:** è importante saper distinguere tutte le diverse prerogative delle singole metodiche, al fine di porre le migliori indicazioni per ciascuna di esse. Esse consentono ai chirurghi del segmento anteriore la possibilità di ridurre il tono oculare, ma contribuiscono a comporre per il chirurgo specialista del glaucoma, un portfolio adeguato di soluzioni da applicare sul singolo caso in maniera assolutamente customizzata, laddove le complicanze della chirurgia tradizionale dovessero ad esempio essere ridondanti per un caso non particolarmente grave.

**Keywords:** MIGS – Mini Invasive Glaucoma Surgery, MIBS Mini Invasive Bleb Surgery.

### **Introduzione**

La chirurgia del glaucoma ad angolo aperto si è avvalsa fino alla fine degli anni 90 quasi esclusivamente di tecniche fistolizzanti, capaci cioè di creare una derivazione, una via di deflusso alternativa creata ad arte (la fistola) che in modo libero (trabeculectomia, sclerectomia profonda) o con l'ausilio di tubi di varia foggia dimensione e materiale (long tubes/valvole) consentisse uno scarico dell'umore acqueo all'esterno del bulbo sotto la protezione del complesso congiuntiva-tenone. Interventi questi dotati tutti di una grande efficacia ipotensiva, ma sempre forieri di complicanze intra e postoperatorie serie, a volte gravi (ipoema, effusione coroideale, pieghe

maculari da ipotono). La ricerca biotecnologica si è sempre adoperata per introdurre tecniche e dispositivi che a fronte di un risultato meno eclatante, offrissero una notevole riduzione di queste complicanze.

Il progenitore di questi device fu sicuramente l'EX-PRESS, un dispositivo filtrante che prima con diametro interno di 50  $\mu$  poi con 200  $\mu$  veniva collocato sotto un flap sclerale analogo a quello di una trab eliminando i tempi della sclero-iridectomia.

Ancora oggi viene adoperato con successo grazie ad un ottimo rapporto efficacia/sicurezza; grava su di esso un problema di costi non giustificati dalla sua invasività che definiremmo

“media” e dal fatto che gli attuali protagonisti sul mercato sembrano offrire con gli stessi costi, altri plus, come vedremo a breve.

La storia di EX-PRESS comunque insegna che tutti i dispositivi nascono dalla ricerca condotta da piccole aziende e studiosi appassionati, ma la sperimentazione clinica su vasta scala e la relativa diffusione del prodotto a livello mondiale non si sviluppano fin quando non si fa avanti una multinazionale che impegni grandi risorse per finanziare trial clinici, portare risultati convincenti e reclutare così un gran numero di users. D'altro canto le procedure ideate e proposte sono tante in virtù della complessità architettonica dell'angolo camerulare, dove ogni microstruttura può essere bypassata, conformata, perforata o ablata

#### **MIGS: Mini Invasive Glaucoma Surgery**

È d'obbligo individuare i caratteri distintivi della vera M.I.G.S.:

- approccio ab interno, contestuale o meno alla faco
- chirurgia in visione angolare con testa microscopio-testa del paziente ruotati antiteoricamente per un angolo di 60°
- efficacia ipotensiva max del 25% rispetto al baseline
- % di complicanze molto bassa
- Indipendenza dalle condizioni della congiuntiva
- Non uso degli antimetaboliti

Illustriamo dunque le varie tecniche una per una.

#### **By Pass Trabecolare**

La azienda americana GLAUKOS propose nel 2012 un minidispositivo in acciaio che perforava il trabecolato iuxtacamerulare mettendo in comunicazione la camera anteriore direttamente con lo Schlemm; questo dispositivo nel 2018

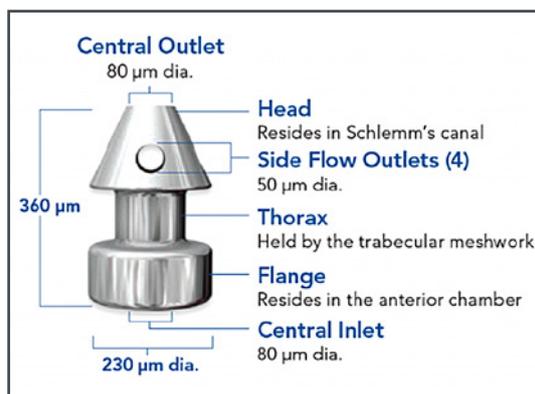


Figura 1

venne reso disponibile col nome di iStent Inject (Fig. 1) e venne modificato sia nella forma sia nella tecnica di impianto, in quanto collocato in coppia su un inserter che consente di “spararli” uno dopo l'altro nel trabecolato del SNI a circa 2 quadranti orari di distanza

Sebbene l'iStent sia destinato a essere impiantato in corso di chirurgia della cataratta, studi prospettici internazionali hanno valutato l'iStent come una procedura autonoma. In questi studi, la riduzione media della PIO varia da 10,2 a 12,2 mmHg (39,7%–48,4%) in 1–3 anni di follow-up. Il 72,0%–94,7% ha ottenuto una riduzione della PIO ≥20%.

Uno studio ha confrontato l'iniezione di iStent come procedura autonoma con un gruppo di terapia medica, costituito da una combinazione fissa di latanoprost/timololo.

Entrambi i gruppi avevano una diagnosi di OAG da lieve a moderato. Circa il 95% dei pazienti iStent ha raggiunto una riduzione della PIO ≥ 20% senza la necessità di farmaci per il glaucoma nell'arco di 12 mesi. Al contrario, il 91,8% dei pazienti nel gruppo di terapia medica ha raggiunto questa riduzione della PIO nello stesso periodo di tempo.

Le complicanze si sono rivelate sempre rare, lievi e transitorie (modesta emorragia intraoperatoria-momentanea dislocazione dello stent durante l'impianto).

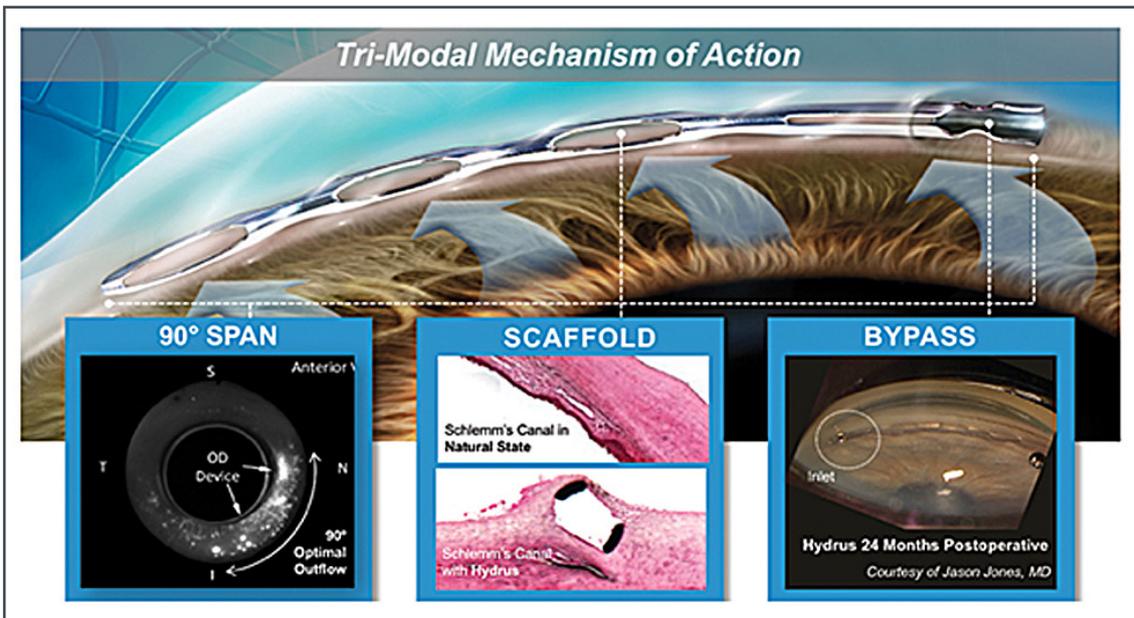


Figura 2

### By Pass Trabecolare + Remodeling Schlemm

Un altro microstent per impianto diretto nel canale di Schlemm è Hydrus, sviluppato da Ivantis, Inc. (Irvine, CA, USA). L'Hydrus adotta una strategia diversa per ampliare l'area di copertura; invece di utilizzare più stent, è di per sé un dispositivo più lungo che, con i suoi di 8 mm, copre tre quadranti orari del canale di Schlemm, fornendo una dilatazione localizzata dello Schlemm ed un bypass diretto della rete trabecolare grazie alle fenestrature che rendono più accessibili all'acqueo gli ostii dei suoi canali collettori (Fig. 2). Diversi studi prospettici hanno confrontato FACO-HYDRUS con la sola FACO. Questi studi mostrano che FACO-HYDRUS può abbassare significativamente la IOP di 7,6–8,1 mmHg rispetto al basale nell'arco di 2–3 anni. Inoltre, a 2-3 anni, il 64,0%-78,5% degli occhi sottoposti a faco/Hydrus ha avuto una riduzione della PIO  $\geq 20\%$  rispetto solo al 46,0%-57,8% degli occhi sottoposti a sola chirurgia della cataratta. Circa il 55,8%–78,5% degli occhi FACO/HYDRUS erano anche senza farmaci a 2–3 anni rispetto al 30,0%–39,2% di quelli sottoposti a sola chirurgia della cataratta. Le complicanze anche per

questa tecnica si sono rivelate sempre rare, lievi e transitorie (modesta emorragia intraoperatoria durante l'impianto).

### ELT: Trabeculotomia con Laser a Eccimeri

La azienda tedesca TuiLaser AG ha progettato più di 10 anni fa una sonda a eccimeri endoculare che con lunghezza d'onda di 308 nm, emissioni di spot di potenza e diametro prestabiliti, può eseguire circa 8-12 perforazioni del trabecolato su max 120° di circonferenza

In un lavoro di autori italiani, la trabeculotomia ab interno è stata eseguita utilizzando il laser ad eccimeri XeCl recentemente sviluppato in 21 occhi di 21 pazienti con glaucoma primario ad angolo aperto refrattario alla terapia medica. I pazienti sono stati seguiti, per una media di 25,3 +/- 1,3 mesi. Diciannove pazienti (90,5%) hanno avuto una riduzione della PIO pari o superiore al 20%; tuttavia, 8 di questi occhi (38,1%) hanno richiesto una terapia medica aggiuntiva per ridurre la PIO. La procedura è fallita in 2 casi (9,5%) nonostante la terapia aggiuntiva. Rari episodi di ipoema transitorio e nessuna complicanza endoteliale vengono riportati dagli Autori.

### Ablazione trabecolare

Le tecniche di goniotomia e trabeculotomia da tempo pilastro nella gestione chirurgica dei glaucomi pediatrici e congeniti, negli ultimi anni sono stati utilizzati nel glaucoma dell'adulto.

Il Kahook Dual Blade KDB (New World Medical) e il più recente Goniotome (NeoMedix Corp. Fig. 3) sono strumenti capaci di eseguire una asportazione del tessuto trabecolare per un arco di circa 100-120°.

L'efficacia della KDB standalone è stata ampiamente dimostrata attraverso revisioni retrospettive con riduzioni della IOP comprese tra 4 e 11 mmHg (14,5% e il 36,0%) con follow-up di 6-12 mesi.

La KDB ha dimostrato di essere altrettanto efficace in combo con la chirurgia della cataratta. Utilizzando il punteggio di riduzione della IOP del 20% come end point, la FACO/KDB ha dimostrato che il 72% degli occhi aveva una riduzione della IOP  $\geq 20\%$ , sovrapponibile al solo KDB.

In termini di riduzione dei farmaci, la KDB e la faco/KDB possono ridurre i farmaci di 0,1-2,1. Possiamo considerare una seconda opzione.

Rispetto ad una goniotomia limitata che utilizza una doppia lama specializzata, in cui il tessuto viene asportato a 180 gradi rispetto al chirurgo, la procedura di trabeculotomia transluminale

assistita da gonioscopia (GATT) CHE utilizza un microcatetere per creare un'infrattura ab-interno circonferenziale del trabecolato. Il device viene introdotto nello schlemm attraverso una piccola incisione, spinto con pinza vitreale per i 360° fino a fuoriuscire dalla stessa incisione dal lato opposto e infine tirato come una cravatta dalle due estremità.

I punti di forza di questa tecnica includono la capacità di raggiungere tutti i 360 gradi del sistema di deflusso. I dati retrospettivi sugli esiti a lungo termine hanno documentato un'efficacia continua per la stragrande maggioranza dei pazienti ed una applicabilità su diverse tipologie di glaucoma.

I risultati di uno studio del 2022 in cui sono stati inclusi un totale di 73 occhi (GATT=38; PHACO-GATT=35) di 58 pazienti con un'età media di  $54,8 \pm 11,6$  anni riporta che, dopo 12 mesi di follow-up, la IOP media è stata ridotta da  $24,9 \pm 8,5$  a  $12,1 \pm 2,1$  mm Hg ( $P < 0,001$ ). Il numero medio di farmaci per il glaucoma è stato ridotto da  $3,5 \pm 0,7$  a  $1,2 \pm 1,2$  ( $P < 0,001$ ).

Il tasso di successo quindi è stato dell'87% a 12 mesi, senza differenze significative tra gli occhi GATT (85%) e PHACO-GATT (91%).

Le complicanze rivelate in percentuali minime erano quasi sempre emorragie intraoperatorie e rari episodi di ipotono risolti spontaneamente.

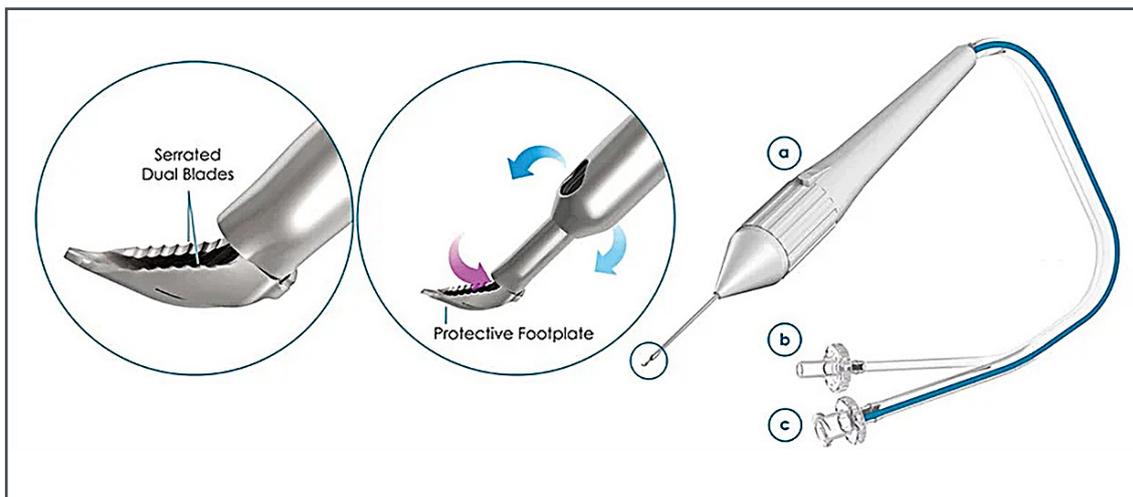


Figura 3

### Riabilitazione canalicolare

Nel tentativo di essere ancora meno dannosi per le strutture anatomiche esistenti dell'angolo della camera anteriore, è stata utilizzata la viscodilatazione per ridurre la resistenza al deflusso nel tessuto della rete trabecolare distendendo e allargando il canale di Schlemm, l'adiacente rete trabecolare iuxtacanicolare e i canali collettori distali, ottenendo così con tecnica non ablativa una riduzione della PIO.

Parliamo di canaloplastica ab-interno, o Ab.I.C: un microcatetere illuminato viene inserito per 360° nel canale di Schlemm e, durante il suo cammino a ritroso verso il punto di entrata, rilascia lentamente piccole dosi di un viscomateriale coesivo che hanno lo scopo di dilatare il canale stesso (Fig. 4).

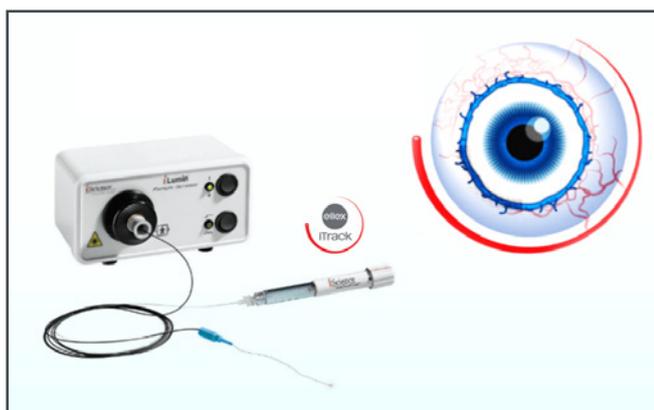


Figura 4

Uno studio a 12 mesi riporta che la PIO è diminuita da  $19,8 \pm 4,1$  a  $13,8 \pm 3$  mmHg in tutti gli endpoint (1 giorno  $p < 0,001$ ; 6 settimane  $p < 0,001$ ; 3 mesi  $p < 0,001$ ; 6 mesi  $p = 0,001$ ; 12 mesi  $p < 0,001$ ). La terapia per il glaucoma si è stabilizzata al numero di  $2,1 \pm 1,6$  farmaci dopo 12 mesi dall'intervento.

Non si segnalano complicanze intra o postoperatorie maggiori.

### Tecniche angolari: criticità

In primo luogo, viene riconosciuto il fatto che in

varia percentuale da studio a studio può verificarsi la formazione di cicatrici nell'area dell'impianto del microstent o della microincisione.

Inoltre, i pazienti con glaucoma possono avere una resistenza clinicamente significativa al deflusso distale al canale di Schlemm condizionando l'efficacia di riduzione della PIO dopo l'intervento, che non può naturalmente andare al di sotto di quella delle vene episclerali.

Non ci si può pertanto aspettare da tutte queste tecniche angolari un dropout tonometrico superiore ad un 25-30% dei valori di baseline, e per ottenere di più diventa obbligatorio ritornare all'idea di creare chirurgicamente una via extra-bulbare, cioè una bozza di scarico, anche se in maniera più conservativa rispetto alle tecniche tradizionali.

### MIBS: Mini Invasive Bleb Surgery

A differenza delle strategie di deflusso MIGS sopra descritte, la via sottocongiuntivale non è fisiologica.

Tuttavia, il bersaglio chirurgico sottocongiuntivale è stato a lungo il pilastro dell'intervento chirurgico convenzionale per il glaucoma, con modalità chirurgiche tradizionali come la trabeculectomia e i dispositivi drenanti che impiegano questa via. La logica alla base dell'approccio mininvasivo a questo spazio si concentra principalmente sulla prevedibilità, sul controllo e, di conseguenza, sulla sicurezza.

Combinando le conoscenze già consolidate sulla guarigione delle ferite subcongiuntivali con i progressi nella fabbricazione dei dispositivi, la sempre migliore biocompatibilità dei materiali e l'uso sistematico degli antimetaboliti, lo spazio sottocongiuntivale offre un efficace percorso di deflusso per la riduzione della IOP. Naturalmente, la creazione del deflusso subcongiuntivale comporterà la formazione di una bozza filtrante.

### **XEN = Stent Sottocongiuntivale Ab Interno**

La prevedibilità e l'efficacia dei dispositivi sottocongiuntivali risiedono nelle leggi della idrodinamica

Come descritto da Hagen e Poiseuille, la resistenza al deflusso è proporzionale alla lunghezza e al diametro del lume del tubo.

Sfruttare questi principi consente a un dispositivo di avere una resistenza al deflusso predeterminata consentendo allo stesso tempo un flusso acquoso immediato, ed un limite massimo al quale la IOP può abbassarsi, mitigando così il rischio di ipotonia e sequele associate.

Uno dei microstent più diffuso è proprio lo XEN, costituito da collagene porcino inizialmente prodotto con un lume interno di 45  $\mu$  e adesso con diametro maggiore (63  $\mu$ ). Viene inserito generalmente ab interno e viene collocato nello spazio sottocongiuntivale del settore nasale superiore preparato con una iniezione di mitomicina, possibilmente rispettando le proporzioni approssimative di 1/4 di lunghezza in camera anteriore, 1/4 nel tragitto intrasclerale e 2/4 extrabulbari (Fig. 5).

Una recente review di autori italiani ha raccolto i dati fino a 4 anni del primo modello (45) e fino

a 18 mesi del secondo e più recente (65).

Secondo le evidenze pubblicate, il dispositivo XEN 45 abbassa la IOP di circa il 35% rispetto ai valori preoperatori, ottenendo un valore medio di IOP  $\leq 15$  mmHg, fino a 4 anni dopo l'intervento. Inoltre, XEN ha ridotto significativamente la necessità di farmaci ipotensivi oculari, con un numero medio di farmaci ipotensivi postoperatori  $\leq 1$  farmaco.

Sulla base delle prove e dell'opinione degli Autori, il dispositivo XEN può essere considerato la prima opzione chirurgica nei pazienti che necessitano di una IOP target di fascia medio-bassa. Anche se la trabeculectomia sembra avere un migliore effetto di riduzione della PIO, è stato dimostrato che il dispositivo XEN ha un profilo di sicurezza migliore.

Sebbene l'impianto del dispositivo XEN sia una procedura relativamente nuova, negli ultimi anni sono stati pubblicati numerosi studi che ne sottolineano il potenziale a lungo termine nel trattamento del glaucoma.

Tra le complicanze annoveriamo minime percentuali di ipoema, ipotalamia con piccoli sollevamenti coroideali, erosione congiuntivale e fibrosi cicatriziali a medio termine.

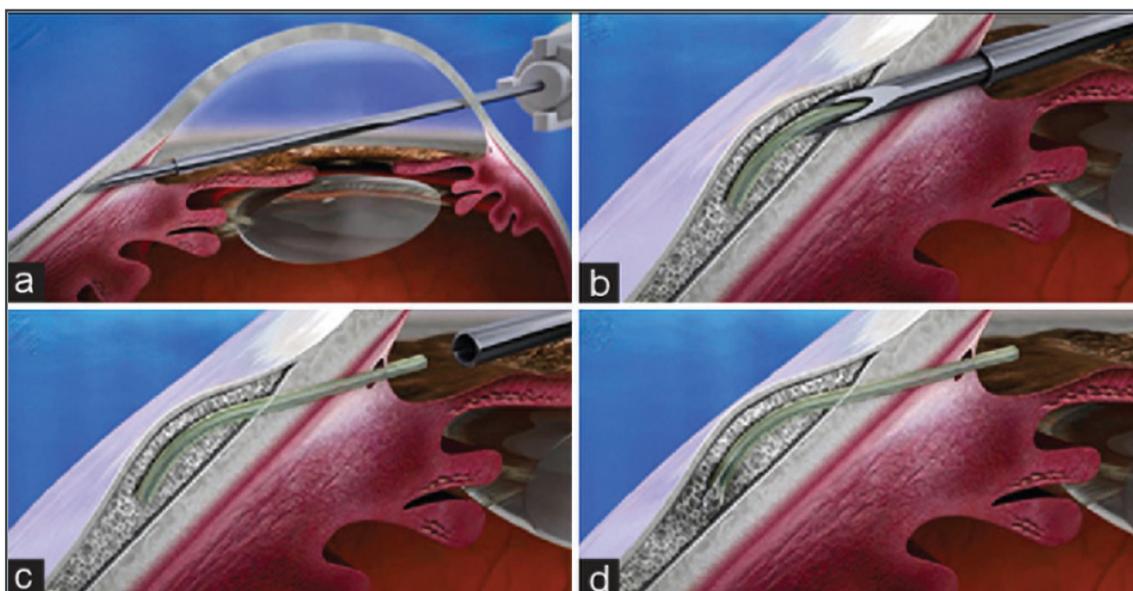


Figura 5

Restano da chiarire diverse questioni relative agli esiti clinici dello XEN, come il ruolo dell'etnia, i fattori che influenzano gli esiti, i tassi di interventi di needling o revisione necessari, l'impatto su glaucomi in miopia elevata e l'uso dello XEN in diversi tipi di glaucoma, compreso il glaucoma secondario.

### **PRESERFLO = Stent Sottocongiuntivale Ab Esterno**

L'ultimo dispositivo che prenderemo in considerazione è il PRESERFLO, un microstent composto da materiale sintetico derivato dallo stirene, lungo 8.5 mm, diametro interno 70  $\mu$ , composto da un tratto intrabulbare, una flangia stabilizzatrice ed una porzione da posizionare sotto la congiuntiva.

Il device va inserito dopo aver scollato il complesso capsulocongiuntivale, applicato soluzione di mitomicina, creato una microtasca episclerale destinata ad accogliere la flangia stabilizzatrice e infine perforato dall'apice della flangia verso la camera anteriore (Fig. 6).

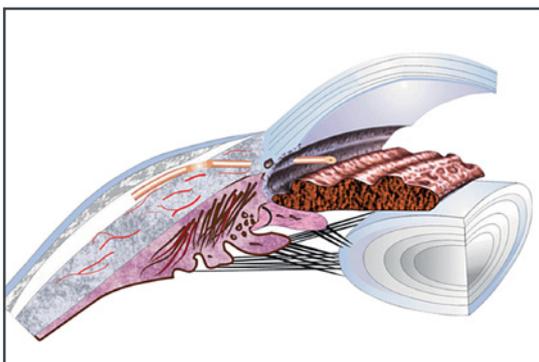


Figura 6

Come si evince da questa descrizione, la tecnica sembra farci ritornare indietro ai tempi dell'EXPRESS che abbiamo citato all'inizio, ma le differenze sono fondamentali: ancora minore invasività per l'assenza della scolpitura di un flap sclerale, superiore biocompatibilità del materiale e del design ma soprattutto la differenza

è nella direzione retroversa che la collocazione dello stent, a partire dai 3 mm dietro al limbus, conferisce alla filtrazione: in effetti la bozza va a collocarsi in posizione più arretrata rispetto alle filtranti anteriori (trab, express, sclerectomia profonda), in una zona dove la congiuntiva si dimostra essere meno reattiva perché è stata nel tempo meno insultata da farmaci e conservanti. Questo concetto di "filtrante intermedia" è stato accolto con gran favore da un numero sempre crescente di chirurghi del glaucoma abituato a riscontrare fallimenti delle filtranti anteriori per fibrosi cicatriziale.

In letteratura possiamo riscontrare che nei pazienti impiantati con Preserflo, la IOP mediamente si è ridotta da 20,1 mmHg al basale a 12,1 mmHg (diminuzione del 40%) a 12 mesi, e il valore della IOP è stato mantenuto a 12,1 mmHg a 24 mesi. Il numero medio di farmaci che abbassano la PIO è diminuito da  $2,5 \pm 1,4$  e  $2,3 \pm 1,5$  al basale, a  $0,9 \pm 1,2$  e  $0,7 \pm 1,1$  a 24 mesi di follow-up.

Anche per questo stent le complicanze si limitano a minime percentuali di ipoema, ipotalamia con piccoli sollevamenti coroideali, erosione congiuntivale e fibrosi cicatriziali a medio termine.

### **Conclusioni**

L'era della chirurgia micro-invasiva del glaucoma è nel pieno del suo sviluppo e si diffonde tra gli expert glaucoma surgeons così come tra i phaco surgeons che vogliono dotarsi di una metodica nuova.

La comunità scientifica, dopo i primi scetticismi, si comincia ad aprire con un moderato ottimismo verso questo nuovo settore.

A nostro giudizio, l'atteggiamento più corretto sta innanzitutto nel diversificare ragionevolmente la vera chirurgia MIGS dalle minifiltranti, che con la denominazione di MIBS tendono a

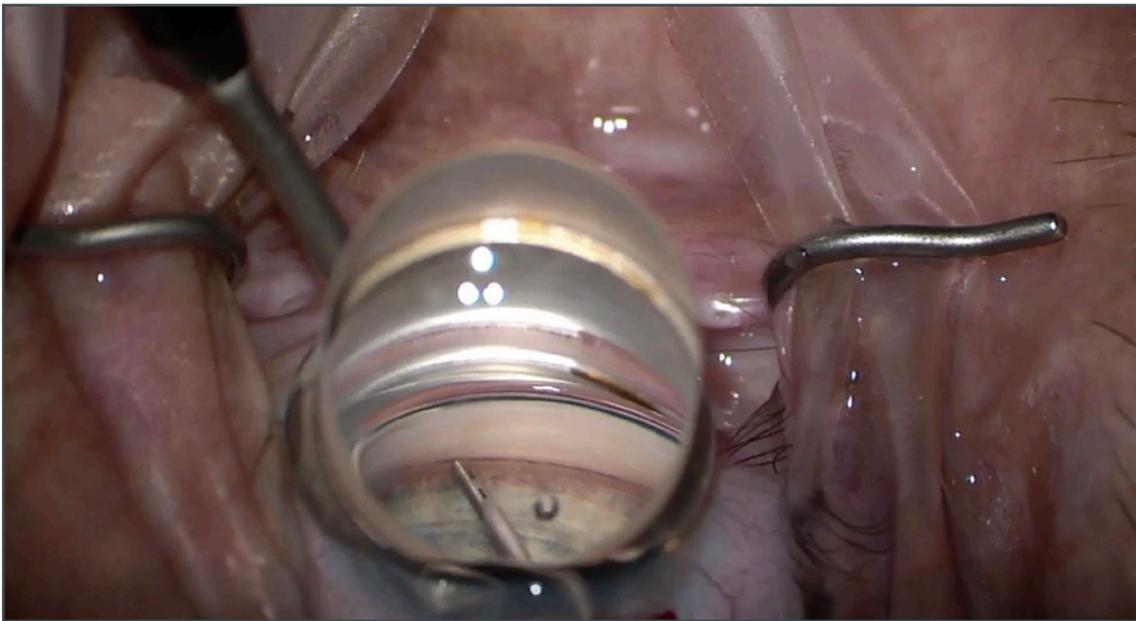


Figura 7

collocarsi in un ambito diverso per invasività ed efficacia.

Le prime infatti vengono destinate a una target pressure non particolarmente ridotta, possono contribuire ad un miglior controllo di pazienti poco complianti e sicuramente aiutano ad eliminare farmaci dalla superficie oculare, potendo in questo modo rappresentare anche una tappa intermedia per la preparazione del paziente ad una successiva filtrante maggiore con una congiuntiva meno reattiva. Richiedono una curva di apprendimento non banale, che riguarda soprattutto la posizione del chirurgo per la goniochirurgia e l'uso delle lenti per l'angolo (Fig. 7). Le seconde probabilmente si stanno diffondendo con maggiore rapidità per l'ergonomia di lavoro, più tradizionale ma soprattutto per le eccellenti doti di efficacia/sicurezza, ed è interessante vedere come, in più occasioni, gli utilizzatori si stiano confrontando per capire fin dove l'asticella può essere alzata, ovverossia quante filtranti tradizionali e con quali valori pressori al baseline potranno in un prossimo futuro essere ragionevolmente sostituite da queste minifiltranti.

Immutato rimane il problema dei costi di questi device, consistenti e soprattutto non inclusi nei DRG del SSN.

Resta una decisione delle direzioni strategiche destinare fondi per questo tipo di chirurgia così innovativa, fidandosi anche degli approfondimenti che sono stati fatti a livello di HTA e che hanno concluso con pareri favorevoli sul loro utilizzo.

Giusto il discorso teorico secondo il quale si investe nei device e si risparmia sui colliri, ma purtroppo il portamonete non è unico e la perequazione non è semplicissima.

Anche convincere il paziente che un minintervento sostituirà i suoi colliri non è compito semplice perché l'interessato non accetterà che milioni di altre persone mettono le gocce a proprio a lui questo viene scoraggiato a favore di un intervento chirurgico.

Crediamo dunque, pur con una certa attenzione ai costi di questi dispositivi, che se cerchiamo di conoscere meglio questo settore della chirurgia ipotonizzante, potremo un giorno avere più scelte, sì da destinare la tecnica giusta al caso giusto, senza aspettative infondate.

## REFERENCES

1. Lavia C., Dallorto L., Maule M., Ceccarelli M., Fea A.M. Minimally-invasive glaucoma surgeries (MIGS) for open angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017;12:e0183142. doi: 10.1371/journal.pone.0183142.
2. SooHoo J.R., Seibold L.K., Radcliffe N.M., Kahook M.Y. Minimally invasive glaucoma surgery: Current implants and future innovations. *Can. J. Ophthalmol.* 2014;49:528–533. doi: 10.1016/j.
3. Mathew D.J., Buys Y.M. Minimally invasive glaucoma surgery: A critical appraisal of the literature. *Annu. Rev. Vis. Sci.* 2020;6:47–89. doi: 10.1146/annurev-vision-121219-081737.
4. Conlon R., Saheb H., Ahmed I.I.K. Glaucoma treatment trends: A review. *Can. J. Ophthalmol.* 2017;52:114–124. doi: 10.1016/j.jcjo.2016.07.013. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Ahmed I.I.K. MIGS and the FDA: What's in a Name? *Ophthalmology*. 2015;122:1737–1739. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.06.022.
6. Bloom P., Au L. "Minimally Invasive Glaucoma Surgery (MIGS) Is a Poor Substitute for Trabeculectomy"—The Great Debate. *Ophthalmol. Ther.* 2018;7:203–210. doi: 10.1007/s40123-018-0135-9
7. Vijaya L., Manish P., Ronnie G., Shantha B. Management of complications in glaucoma surgery. *Indian J. Ophthalmol.* 2011;59:S131–S140. doi: 10.4103/0301-4738.73689
8. Gedde S.J., Chen P.P., Heuer D.K., Singh K., Wright M.M., Feuer W.J., Schiffman J.C., Shi W., Group P.T.V.T.S. The primary tube versus trabeculectomy study: Methodology of a multicenter randomized clinical trial comparing tube shunt surgery and trabeculectomy with mitomycin C. *Ophthalmology*. 2018;125:774–781. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.10.037.
9. Yook E., Vinod K., Panarelli J.F. Complications of micro-invasive glaucoma surgery. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2018;29:147–154. doi: 10.1097/ICU.0000000000000457
10. Bicket A.K., Le J.T., Azuara-Blanco A., Gazzard G., Wormald R., Bunce C., Hu K., Jayaram H., King A., Otárola F. Minimally invasive glaucoma surgical techniques for open-angle glaucoma: An overview of cochrane systematic reviews and network meta-analysis. *JAMA Ophthalmol.* 2021;139:983–989. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2021.2351



**Andrea Lembo**

Ospedale San Giuseppe – Multimedica  
Università degli Studi di Milano



## Battered Child: l'occhio rivelatore

**Abstract:** L'esame oculare può essere fondamentale per porre il sospetto di infortuni accidentali o intenzionali, diretti o indiretti. La "sindrome del bambino percosso" è una temibile diagnosi in cui nessuno specialista vorrebbe imbattersi: una serie di elementi clinici incongrui, infatti, può svelare l'esito di percosse esterne su un bambino che arriva alla nostra attenzione. In presenza di un trauma cranico - di qualunque natura - gli occhi dovrebbero sempre essere attentamente esaminati. Ci sono alcune caratteristiche delle lesioni a cui dobbiamo prestare attenzione (come ad esempio l'aspetto delle emorragie retiniche diffuse al polo posteriore), senza ovviamente focalizzarci su una singola diagnosi ma mantenendo sempre la visione di insieme, e confrontandoci con un team multidisciplinare, prima di dichiarare il nostro terribile sospetto. La clinica e il supporto di altri specialisti possono essere dirimenti. In questo breve articolo proveremo a capire la differenza tra "shaken baby syndrome" e "battered child", affidandoci a quanto riportato in letteratura.

**Keywords:** shaken baby syndrome, battered child, emorragie retiniche, oftalmologia pediatrica.

Come il cuore rivelatore di un breve racconto di Edgar Allan Poe, il cui battito svela un delitto nel delirio allucinatorio del protagonista, così l'occhio è talvolta in grado di smascherare una violenza su un bimbo, uno dei più grandi delitti che si possano commettere.

L'occhio, infatti, può essere un **bersaglio diretto o indiretto** di un infortunio accidentale o provocato. I reperti oculari possono fornire preziose informazioni diagnostiche per il team multidisciplinare che deve analizzare il dubbio di una violenza sui più piccoli, in particolare quando i segni di abuso esterni sono limitati. In presenza di un trauma cranico - di qualunque natura - gli occhi dovrebbero sempre essere attentamente esaminati.

La consulenza oculistica è sempre necessaria in presenza di segni di **trauma peri-orbitario**, o nel sospetto di bimbo percosso (per es. con emorragia intracranica visibile agli esami radiologici). La valutazione oculistica deve essere sempre

sistematica: oltre alla parte anteriore, bisogna eseguire - in dilatazione - un'attenta valutazione retinica. Le caratteristiche delle emorragie retiniche, qualora presenti, sono infatti indicative, e c'è una discreta letteratura in merito.

Il termine "**battered child**" racchiude l'insieme di lesioni subite da un bambino a seguito di maltrattamenti o percosse ripetute. Se le lesioni di un bambino lasciano intuire un trauma intenzionale o sembrano essere più gravi di quanto si possa ragionevolmente prevedere, si deve sospettare sempre, con le dovute accortezze, la sindrome del bambino maltrattato.

Il termine "**shaken baby**" indica invece una delle forme più gravi di maltrattamento fisico del neonato e del lattante, rappresentando la prima causa di morte per violenza. La maggior parte di questi casi si verifica nel primo anno di vita, con una maggior frequenza nei primi sei mesi. Questa forma di maltrattamento consiste nel violento scuotimento del bambino con possibile

trauma cerebrale e conseguenti complicanze neurologiche. Ciò accade quando il lattante, tenuto per il tronco, viene vigorosamente scosso (a seguito per esempio di un pianto inconsolabile o di uno stato depressivo post partum); in questo caso il capo subisce rapidi movimenti di rotazioni e, per le sue grandi dimensioni e una muscolatura del collo ancora inadeguata, il contenuto della cavità del cranio o encefalo va incontro a rapida accelerazione e decelerazione con trauma contusivo contro la scatola cranica, lesione dei nervi e rottura dei vasi sanguigni con emorragie.

Si tratta di un tema delicato, a cui approcciarsi in maniera sistematica. Il coinvolgimento emotivo o la suggestione di una diagnosi, talora improbabile, può portare ogni professionista ad errori di valutazione che non possono accadere, soprattutto nel dubbio di un trauma intenzionale.

Facciamo un passo indietro, e proviamo a descrivere semplicemente ciò che semplice non è affatto.

Frequentemente, per comprenderne e spiegare i principi di funzionamento e gli eventuali danni subiti, l'occhio umano viene assimilato ad una macchina fotografica, dove la pupilla rappresenta il diaframma, che regola la quantità di luce che entra all'interno dell'occhio stesso, l'obiettivo è composto da due lenti positive, la cornea e il cristallino, che permettono di vedere sempre a fuoco gli oggetti dalla distanza infinita fino a pochi centimetri ed infine la retina, che assolve

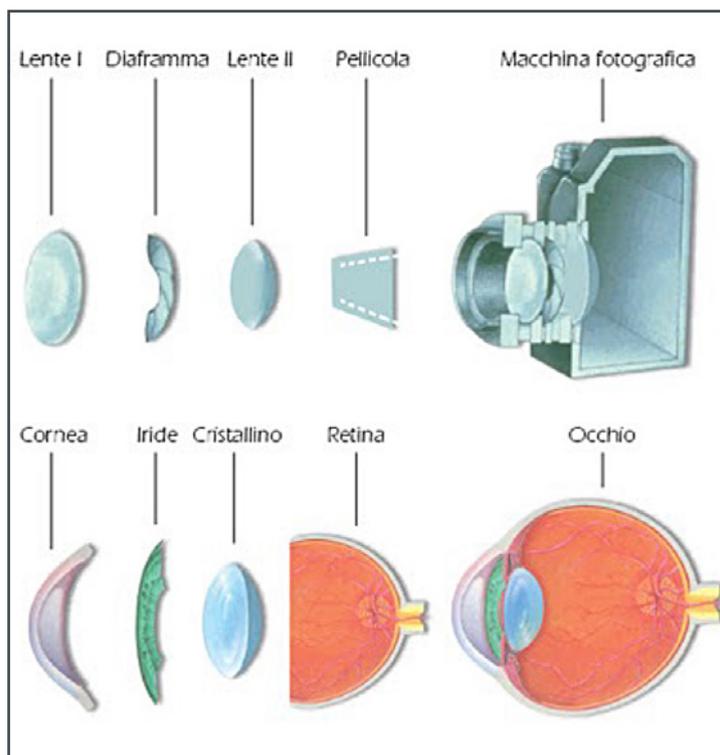


Figura 1 - L'occhio e la macchina fotografica: camere a confronto.



Figura 2 - Edema ed emorragie perioculari.

le funzioni della pellicola sulla quale vengono impresse le immagini.

È facile comprendere come un danno accidentale o volontario a qualunque livello di queste delicate strutture possa dare un problema permanente alla vista, ma possa anche essere la prima evidenza di un abuso non immediatamente compreso.

Analizziamo le diverse strutture e proviamo a capire quale potrebbe essere l'evidenza:

Le **palpebre** sono formazioni accessorie

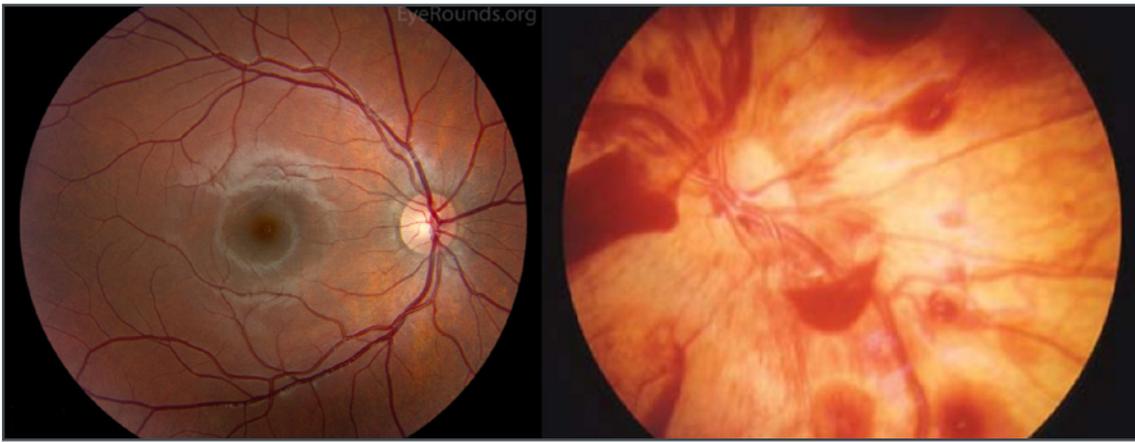


Figura 3 - Retina normale e retina con emorragie da shaken baby syndrome.

dell'occhio: poste davanti al bulbo oculare, rappresentano la continuazione della cute. Hanno uno scopo prettamente protettivo. Un gonfiore a questo livello potrebbe essere segno di un trauma ma al tempo stesso potrebbe rivelare una semplice infezione o infiammazione, anche di natura allergica, molto comune in età pediatrica. Fece molto scalpore il caso di un bimbo in cui fu posto il sospetto di abuso, le cui ecchimosi periorbitarie nascondevano invece un quadro di neuroblastoma. Le diagnosi differenziali potenziali vanno sempre indagate, prima di esprimere un giudizio.

La **congiuntiva** è una membrana mucosa trasparente che copre la sclera e l'interno delle palpebre. Un'emorragia sottocongiuntivale o una lacerazione congiuntivale possono indicare trauma diretto, che può però essere causata anche da un colpo di tosse improvvisa. L'abuso dovrebbe essere sospettato se un bambino ha emorragia sub-congiuntivale senza razionale o trauma accidentale noto che comporta la compressione del petto.

La **cornea** è la struttura cupoliforme che copre camera anteriore iride. Per definizione è trasparente: qualsiasi opacità focale o diffusa richiede una valutazione oftalmologica. Lesioni dirette possono causare lacerazioni corneali con una sintomatologia acuta, data la ricca innervazione;

i sintomi in questo caso saranno lacrimazione eccessiva e importante fastidio alla luce, oltre al dolore acuto.

Un infema, ossia un versamento ematico in **camera anteriore**, spazio situato tra cornea e iride, è spesso causato da un evento traumatico.

Il **cristallino**, lente diottrica dell'occhio, può dislocarsi o opacizzarsi dando una cataratta traumatica improvvisa, a seguito di colpo alla testa o agli occhi.

La **retina** copre un'ampia area che si estende dalla testa del nervo ottico al terzo anteriore del globo oculare. Attraverso la valutazione del fundus oculi, è possibile individuare la presenza di emorragie caratteristiche e diffuse sulla retina che possono indicare una contusione o uno scuotimento esterno.

La dilatazione delle pupille fornisce la migliore visualizzazione, facilitando il reperto di emorragie retiniche. Questo è il principale riscontro oftalmologico del trauma cranico da abuso e si osserva in circa 3/4 dei casi. Le emorragie sono tipicamente bilaterali e coprono più livelli della retina, avendo un potenziale negativo sulla prognosi visiva. Questo le differenzia dalle emorragie retiniche tipiche del trauma peripartum, che si riassorbono generalmente nel giro di pochi giorni.

Anche il gonfiore della testa del **nervo ottico**, il

noto papilledema, si reperta in circa il 10% dei pazienti percossi, e può essere o meno associato ad un quadro di tipo emorragico. In effetti una scossa ripetuta al bambino, che presenta delle strutture anatomiche più delicate, può dare un'emorragia cerebrale con ipertensione endocranica e riscontro di papilledema, prima ancora di eventuali sintomi neurologici.

La **documentazione dei reperti** oftalmici gioca oggi un ruolo chiave per interpretare correttamente i risultati da parte di una squadra multidisciplinare. Per questo un attento report è richiesto anche agli oculisti, soprattutto alla luce del moderno imaging oculare (OCT, fotografia della retina e della parte anteriore dell'occhio, al fine di documentare eventuali segni che possono sparire in pochi giorni per riassorbimento).

### **Che cos'è la Shaken baby syndrome?**

Il 17 ottobre 2024 il famoso scrittore John Grisham ha scritto un editoriale sul *Washington Post* in difesa della prima persona condannata negli Stati Uniti in relazione alla Shaken Baby Syndrome. Letteralmente "sindrome da scuotimento di bambino", è la forma più comune di child abuse neonatale (soprattutto in bambini minori di 2 anni), che si caratterizza per sanguinamento intracranico dai vasi a ponte sulla corteccia cerebrale e dai seni venosi. In questo caso, a parte il versamento ematico sottocongiuntivale, i reperti più caratteristici sono emorragie retiniche bilaterali diffuse e la presenza di edema degli strati interni con potenziale regmatogeno. Ricordiamo che le emorragie retiniche sono fisiologiche in 1/3 dei neonati esaminati nei primi due giorni di vita (42% tra i parti assistiti con forcipe o induzione, 25% nei parti fisiologici): si tratta di emorragie intraretiniche che si schiariscono rapidamente, riducendo la percentuale ad ogni settimana post-partum. L'emorragia retinica può inizialmente estendersi

in periferia, simile ai modelli abusivi di trauma cranico, ma nell'85% degli occhi ha completa risoluzione entro 2 settimane, senza che il piccolo subisca significativi danni alla vista.

**Ci sono numerose altre malattie, di carattere neurologico e non, che possono andare in diagnosi differenziale con un abuso intenzionale sui bambini, per questo il sospetto deve sempre essere condiviso in un team multispecialistico di colleghi medici, dopo aver raccolto un'accurata storia clinica.**

### **Key points**

1. I bambini che hanno reperti oftalmologici suggestivi di "battered child" richiedono **attento follow-up** da parte di un oftalmologo
2. Il **trauma** è la causa più comune di **emorragia retinica** in neonati e bambini piccoli. A parte i bambini con trauma da parto alla nascita, il trauma cranico da abuso è la causa più frequente, in particolare se le emorragie sono numerose, multistrato e si estendono fino alla periferia retinica
3. La **prognosi** di questo tipo di emorragie retiniche merita follow-up perché possono causare **grave deficit visivo** nel bambino e occhio pigro nei primi anni di vita
4. La **correzione di errori** di rifrazione e trattamento dell'ambliopia possono aiutare a massimizzare potenziale visivo



Antonio Berarducci<sup>1</sup>, Giulia Maria Pia Bisceglia<sup>1</sup>, Mariateresa Laborante<sup>2</sup>,  
Antonio Laborante<sup>1</sup>

<sup>1</sup> U.O.C. Oculistica, Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo

<sup>2</sup> Università Campus Biomedico, Roma



# IOL cosmetica sublussata in camera vitrea in paziente con aniridia post-traumatica

**Abstract:** Obiettivo di questo case report è mostrare come la tecnica di fissazione intrasclerale Fusion-Flanged possa essere modificata per gestire il riposizionamento di una IOL cosmetica sublussata in camera vitrea in un paziente già vitrectomizzato e con pregressa aniridia post-traumatica.

**Keywords:** aniridia post-traumatica, device protesici iridei, Yamane technique, Canabrava double-flange technique

## Introduzione

I traumi bulbari possono comportare numerose complicanze, tra le quali emovitreo, distacco di retina, sublussazione del cristallino, cataratta traumatica, recessione angolare e difetti iridei. La gestione dei difetti iridei è finalizzata alla correzione degli effetti ottici e degli inestetismi secondari e la scelta del trattamento dipende dall'entità clinica dell'aniridia, dalla presenza di comorbidità bulbari e sistemiche associate e dallo stato di benessere psico-sociologico del paziente. [1]

Le opzioni attualmente a disposizione consistono nell'apposizione di lenti a contatto colorate (Fig. 1), cheratopigmentazione intrastromale (Fig. 2), impianto intraoculare di device protesici iridei con o senza ottica incorporata (Fig. 3) [2] e pupilloplastica (Fig. 4). [3,4]

Nel corso degli anni i modelli protesici iridei

hanno subito evoluzioni relative al materiale (rigido o flessibile), alla pigmentazione (monocromatica o pattern customizzati) e alla sede di impianto (appoggio angolare o impianto in camera posteriore nel sacco o nel solco con o senza fissazione sclerale).



Figura 1

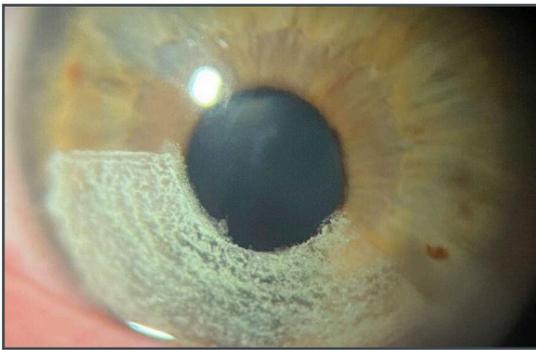


Figura 2

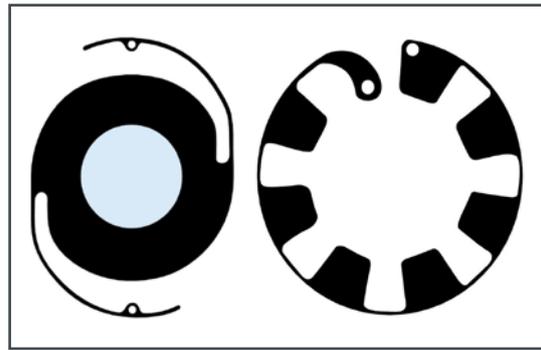


Figura 3

### Case report

Paziente di sesso maschile, etnia caucasica, 69 anni e in buono stato di salute generale, con storia clinica di progressivo scoppio del bulbo 10 anni prima complicato da cataratta post traumatica ed aniridia subtotale, giungeva tramite P.S. riferendo recente trauma bulbare contusivo in occhio destro associato a disinserzione e sublussazione dell'aptica temporale della IOL cosmetica (Fig. 5,6).

Le complicanze del progressivo trauma con scoppio del bulbo erano state gestite mediante impianto di IOL cosmetica (modello Ophtec 311 HMK ANI 2 – Fig. 7; Tab.1) con la finalità di correggere in maniera combinata entrambi i difetti, refrattivo e strutturale irideo, rivelandosi un device sicuro ed efficace nel migliorare l'acuità visiva e i disturbi soggettivi secondari all'aniridia (fotofobia, ridotta profondità di fuoco, ridotta sensibilità al contrasto, aberrazioni di altro ordine). [5,6]

### Tecnica chirurgica

Per il riposizionamento della IOL è stata eseguita la tecnica di fissazione intrasclerale Fusion-Flanged, basata sulla combinazione della tecnica Yamane e Canabrava double-flange. [7,8,9] Le fasi dell'intervento hanno previsto il riposizionamento di 4 trocars 25G con sistema di

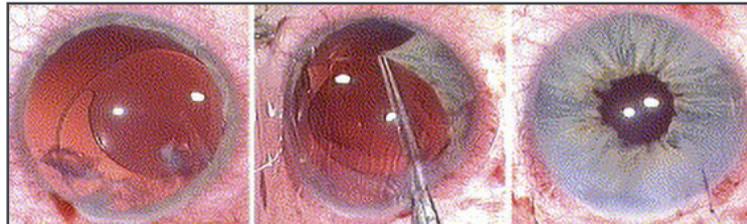


Figura 4

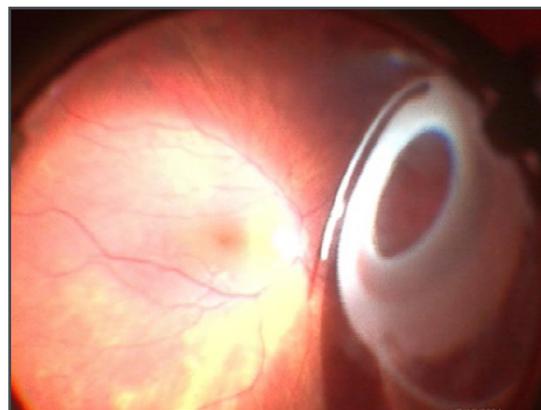


Figura 5 - Immagine intraoperatoria.

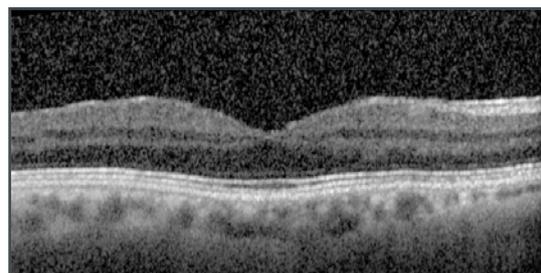


Figura 6 - OCT B-scan macula.

infusione e di un candeliere, completamento di vitrectomia 25G seguita da peritomia congiuntivale paralimbare temporale. Mediante l'uso di un cauterio incandescente è stato creato un bottone terminale in corrispondenza dell'estremità

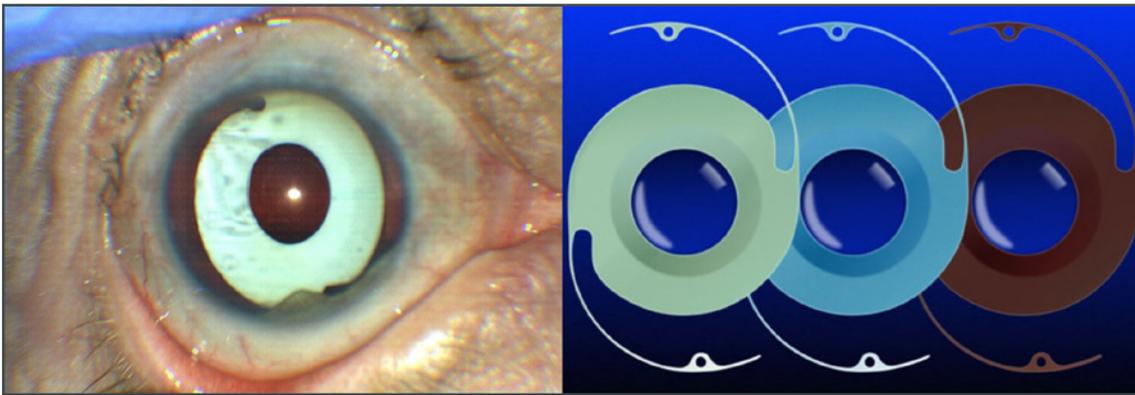


Figura 7

Tabella 1 – Caratteristiche tecniche IOL Ophtec 311 HMK ANI 2	
Materiale	Polimetilmetacrilato (PMMA)
Diametro pseudopupillare	4.0 mm
Diametro esterno	9.0 mm
Aptiche	C-loop
Diametro complessivo	13.75 mm
Costante-A	118.5
Poteri diottrici	0.0 D, 1.0-30.0D (incrementi di 0.5D)
Colori	Marrone, verde, blu
Sede di impianto	Fissazione sclerale, nel solco, sacco capsulare

libera della sutura in prolene 5-0 (Fig. 8), poi introdotto in camera anteriore previa paracentesi ad ore III (Fig. 9).

La sutura libera in prolene 5-0, una volta inserita in camera vitrea, è stata fatta passare attraverso il foro libero dell'aptica disancorata mediante l'utilizzo di pinze endovitreali Tano 25G (Fig.10,11) e successivamente fatta uscire per via trans sclerale ad ore IX inserendo il filo di sutura all'interno dell'anima di un ago 25G. (Fig. 12-14).

La sutura è stata fatta scorrere in modo da utilizzare il bottone precedentemente creato per agganciare l'aptica della IOL all'interno della camera posteriore, IOL che veniva poi ancorata e assicurata attraverso la creazione di un secondo bottone terminale sulla superficie sclerale, creato utilizzando sull'estremità libera del filo di sutura sempre con l'ausilio di

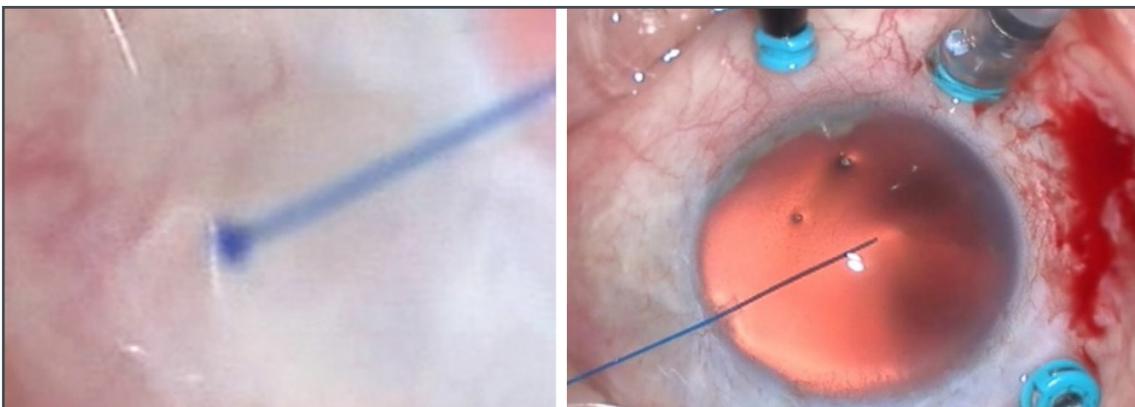


Figure 8 e 9

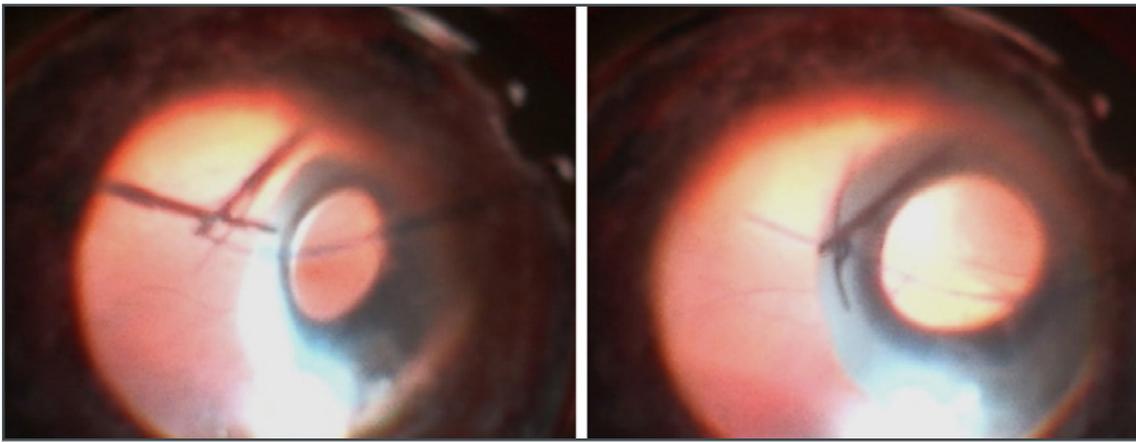


Figure 10 e 11



Figure 12, 13 e 14

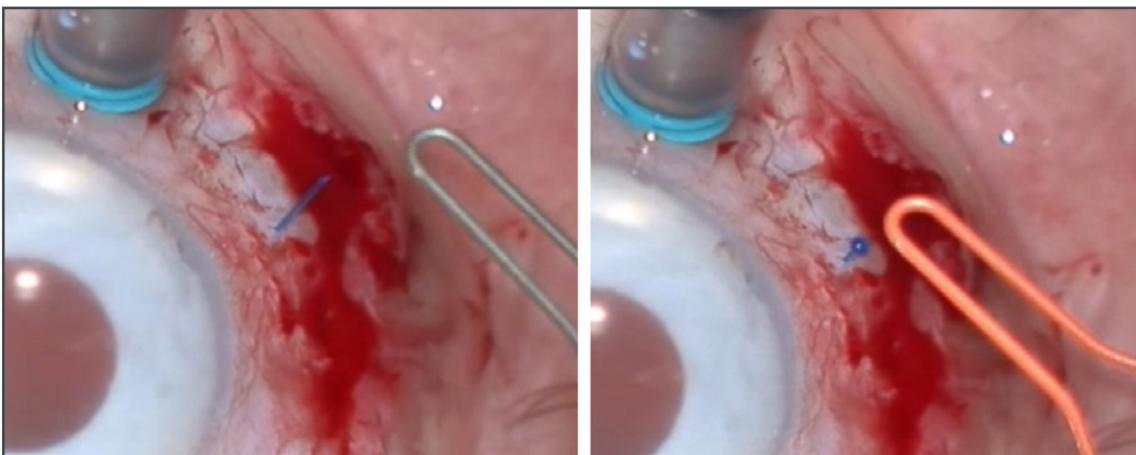


Figure 15 e 16

un cauterio incandescente (Fig.15,16).  
L'intervento si concludeva con l'apposizione di punti di sutura congiuntivale staccati in vicryl 7-0 e la successiva rimozione dei trocar senza apposizione di punti di sutura (Fig. 17).  
I controlli a medio e lungo termine hanno mostrato un buon recupero visivo e una marcata riduzione della sintomatologia fotofobica.

### Conclusioni

I traumi bulbari, con e senza scoppio del bulbo, possono comportare numerose complicanze, tra le quali emovitreo, distacco di retina, sublussazione del cristallino, cataratta traumatica, recessione angolare con o senza difetti iridei, lussazioni o sublussazioni della IOL.

La decisione su quale sia la tecnica chirurgica



Figura 17

più appropriata in questi casi complessi rappresenta sempre una sfida dalla prognosi anatomica e funzionale riservata.

La tecnica di fissazione intrasclerale Fusion-Flanged può essere modificata per gestire in maniera semplice e relativamente rapida il riposizionamento di IOL cosmetiche sublussate in camera vitrea in paziente con aniridia in occhi già vitrectomizzati.

## REFERENCES

- [1] Gius I, Tozzi L, De Biasi CS, Pizzolon T, Parolini B, Frisina R. Artificial iris: state of the art. *J Cataract Refract Surg.* 2023 Apr 1;49(4):430-437. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000001147. PMID: 36719472.
- [2] Mavrikakis I, Mavrikakis E, Syam PP, Bell J, Casey JH, Casswell AG, Brittain GP, Liu C. Surgical management of iris defects with prosthetic iris devices. *Eye (Lond).* 2005 Feb;19(2):205-9. doi: 10.1038/sj.eye.6701448. PMID: 15218523.
- [3] Ferro Desideri L, Arun K, Doherty G, Bernardi E, Anguita R. Iris Reconstruction: A Surgeon's Guide. *J Clin Med.* 2024 May 4;13(9):2706. doi: 10.3390/jcm13092706. PMID: 38731235; PMCID: PMC11084487.
- [4] Parikakis E, Batsos G, Kontomichos L, Peponis V, Christodoulou E, Karagiannis D. Traumatic Aniridia and Aphakia Management with Iris Reconstruction Lens Using Gore-Tex Sutures, an Ab-Externo Approach. *Am J Case Rep.* 2020 Sep 22;21:e924706. doi: 10.12659/AJCR.924706. PMID: 32958739; PMCID: PMC7521177.
- [5] Khng C, Snyder ME. Ophtec iris reconstruction lens. *Ophthalmology.* 2005 Jun;112(6):1172; author reply 1172-3. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.11.034. PMID: 15936453.
- [6] Price MO, Price FW Jr, Chang DF, Kelley K, Olson MD, Miller KM. Ophtec iris reconstruction lens United States clinical trial phase I. *Ophthalmology.* 2004 Oct;111(10):1847-52. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.04.023. PMID: 15465545.
- [7] Özcan AA, Aydamirov AS. Scleral fixation of iris-Intraocular lens complex (Reper®) with Canabrava double-flanged technique: a case report. *Arq Bras Oftalmol.* 2023 Oct 13;86(5):e20230060. doi: 10.5935/0004-2749.20230060. PMID: 35544930.
- [8] Yamane S, Ito A. Flanged fixation: Yamane technique and its application. *Curr Opin Ophthalmol.* 2021 Jan;32(1):19-24. doi: 10.1097/ICU.0000000000000720. PMID: 33196545.
- [9] Piyasoonthorn P, Gacivut P. Fusion-Flanged Intrascleral Intraocular Lens Fixation Technique: Simple, Safe, Efficient. *Cornea.* 2024 Jun 1;43(6):795-798. doi: 10.1097/ICU.0000000000003520. Epub 2024 Mar 21. PMID: 38527222.



Francesco M. Quaranta Leoni<sup>1</sup>, Flavia Quaranta Leoni<sup>2</sup>



<sup>1</sup> *Oftalmoplastica Roma - Responsabile del Servizio di Chirurgia Oftalmoplastica, Lacrimale e dell'Orbita, Tiberia Hospital, GVM Care & Research, Roma - Professore a Contratto di Oftalmologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Pavia - Professore a Contratto, Scuola di Specializzazione in Oftalmologia, Università di Ferrara*

<sup>2</sup> *U.O.S.D. di Oftalmologia, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"*

# Orbitopatia tiroide correlata. Novità nel trattamento chirurgico

**Abstract:** La maggioranza dei pazienti affetti da orbitopatia tiroide correlata (OTC) presenta generalmente segni oculari lievi. In caso di progressione della malattia con retrazione palpebrale evidente, proptosi, strabismo restrittivo o otticopatia compressiva è necessario agire con adeguata terapia medica, e se questa non risulti sufficiente, con la chirurgia. La riabilitazione chirurgica dei pazienti con OTC prevede un approccio sequenziale, in quanto ogni procedura chirurgica può influenzare la successiva. In caso di otticopatia compressiva non responsiva alla terapia medica o di grave esoftalmo va eseguita la decompressione orbitaria, seguita dalla chirurgia dello strabismo in caso di alterazioni della motilità extraoculare e successivamente – se presente - dalla correzione della retrazione palpebrale superiore e/o inferiore. La chirurgia estetica conclude questo percorso riabilitativo. L'esecuzione simultanea della decompressione orbitaria per via endoscopica in associazione a correzione dello strabismo e della retrazione palpebrale può consentire in casi selezionati risultati sovrapponibili a quelli della chirurgia multistep. L'esito della correzione chirurgica della retrazione palpebrale superiore può essere imprevedibile in circa il 20% dei casi e va pertanto prospettata ai pazienti la possibilità di dover subire ulteriori interventi.

**Keywords:** orbitopatia tiroide correlata, proptosi, decompressione orbitaria, strabismo restrittivo, retrazione palpebrale.

## Messaggi chiave

- L'OTC è una malattia autoimmune che colpisce prevalentemente le donne di mezza età. Presenta tipicamente una curva bifasica caratterizzata da un quadro infiammatorio, seguito da stabilizzazione e regressione. Le caratteristiche cliniche includono segni di infiammazione oculare ed orbitaria, retrazione palpebrale superiore ed inferiore, asimmetria della motilità palpebrale nello sguardo verso il basso, proptosi e strabismo restrittivo (1).
- L'OTC è tipicamente presente nel contesto dell'ipertiroidismo del morbo di Graves, ma può verificarsi anche in pazienti eutiroidei e ipotiroidei. La diagnosi è basata su criteri

clinici, ma è supportata da studi di laboratorio e imaging dell'orbita. In base all'imaging è possibile suddividere i pazienti in due differenti categorie, uno in cui predomina l'ingrossamento dei muscoli extra-oculari e un secondo gruppo con un marcato incremento del grasso orbitario. La risonanza magnetica nucleare è utile per fornire un indice di attività della malattia (2).

- La gravità della malattia varia da lieve, trattabile con misure conservative, a grave, con necessità di un rapido intervento medico e/o chirurgico. Le conseguenze gravi includono la cheratopatia da esposizione e la neuropatia ottica (2).

- Diversi fattori influenzano la malattia nel suo aspetto clinico, radiologico e biochimico. I differenti aspetti fenotipici sono una conseguenza della diversa interazione dei tessuti e di come la malattia elabora la sua risposta (3).
- Sono stati identificati sei diversi fenotipi di OTC: (1) Congestizio, (2) Proptosi con occhio bianco, (3) Occhio bianco con coinvolgimento dell'apice orbitario, (4) Hydraulic apex, (5) Cicatriziale attivo e (6) Cicatriziale passivo. Le manifestazioni cliniche di questi fenotipi e la loro risposta al trattamento sono diverse. Tale classificazione è la chiave per scegliere le migliori opzioni di trattamento e fornire un trattamento adatto per ogni singolo paziente (3).

### **Sintomi e caratteristiche cliniche. Indicazioni alla chirurgia**

La maggior parte dei pazienti affetti da OTC presenta segni oculari lievi, e queste modificazioni sono generalmente notate da amici, familiari o rilevati nelle fotografie.

I sintomi dell'infiammazione degli annessi sono costituiti da dolore periorbitario, edema e arrossamento delle palpebre, rossore congiuntivale, edema della caruncola e chemosi congiuntivale. La variazione diurna con il peggioramento dei sintomi al mattino è più evidente nelle prime fasi attive della malattia. Tutti questi sintomi e segni sono soggettivi e possono variare durante la giornata e la loro interpretazione dipende dall'esperienza dell'esaminatore.

È molto importante distinguere tra il dolore dovuto all'infiammazione dei tessuti orbitari e il dolore dovuto all'esposizione corneale. Allo stesso modo, il rossore congiuntivale può essere un segno di infiammazione o esposizione della superficie oculare e secchezza oculare. L'edema periorbitario può facilmente essere confuso

con il prolasso del grasso orbitario e può essere difficile differenziare i segni infiammatori dalla congestione orbitaria, che può richiedere una diversa strategia di gestione (1).

Altri sintomi, tra cui la retrazione palpebrale grave, la proptosi, la limitazione dei movimenti oculari con conseguente diplopia, la cheratite puntata superficiale, l'ulcerazione corneale e la diminuzione dell'acuità visiva dovuta alla neuropatia ottica compressiva, dimostrano una progressione della gravità del coinvolgimento oculare (2).

In particolare, la neuropatia ottica distiroidea (NOD) è una complicanza grave dell'OTC che potenzialmente può portare alla cecità. Il principale meccanismo patogenetico è la compressione diretta del nervo ottico da parte dei muscoli extraoculari ingrossati a livello dell'apice orbitario, determinante un aumento della pressione idrostatica apicale e una restrizione dell'afflusso di sangue alla porzione posteriore del nervo ottico (2).

Altri fattori come l'infiammazione circostante, le modificazioni metaboliche o lo stiramento del nervo ottico possono aumentare la suscettibilità del nervo ottico al danno da compressione; il riconoscimento e la gestione tempestivi della NOD sono cruciali per prevenire la perdita irreversibile della vista (4).

L'uso di alte dosi di steroidi (metilprednisolone) per via endovenosa è il primo trattamento utilizzato in Europa, seguito da una decompressione chirurgica precoce dell'orbita posteromediale quando la risposta al trattamento medico risulta inadeguata. Nel periodo post-operatorio i pazienti devono essere attentamente monitorati e potrebbe essere necessario un trattamento supplementare per massimizzare il recupero della funzione visiva (4).

Normalmente la riabilitazione chirurgica dei pazienti con OTC prevede una sequenza di

interventi, il cui ordine va rispettato perché ogni intervento chirurgico influenza lo step chirurgico successivo (5).

Se necessario si inizia pertanto con la decompressione orbitaria, questa viene seguita dalla chirurgia dello strabismo e successivamente si esegue la correzione della retrazione palpebrale superiore e/o inferiore. I trattamenti estetici vanno eseguiti di regola alla fine di questo processo riabilitativo. Di recente è stata proposta l'esecuzione simultanea di decompressione endoscopica mediale in associazione a correzione dello strabismo verticale e della retrazione palpebrale. Un'attenta valutazione preoperatoria consente in genere di ottenere risultati soddisfacenti, paragonabili a quelli della chirurgia sequenziale (6).

### **Decompressione orbitaria**

Vi sono tre indicazioni per la chirurgia decompressiva:

- OTC grave e attiva con neuropatia ottica o esposizione corneale, non responsiva alla immunosoppressione
- Riabilitazione dopo la malattia attiva
- Orbitopatia congestizia

L'obiettivo della decompressione orbitaria è quello di espandere i confini ossei dell'orbita e/o di ridurre il volume del grasso orbitario al fine di consentire una retroposizione del globo oculare e di creare spazio per muscoli e grasso patologicamente ingranditi. La letteratura che descrive le varie tecniche di decompressione è ampia, ma non vi è consenso sull'approccio ottimale per determinati gradi di proptosi e fenotipi di OTC (3).

Nei casi di esoftalmo da lieve a moderato (<26 mm), la decompressione della parete orbitaria laterale e del grasso può essere sufficiente per ripristinare la posizione del globo oculare. La

decompressione laterale permette di correggere il prollasso della ghiandola lacrimale, riduce la pienezza delle palpebre superiori ed inferiori con un rischio minimo di diplopia postoperatoria.

Per gradi di esoftalmo più severo e OTC congestizia, è preferibile una decompressione bilanciata a due pareti, che coinvolge le pareti orbitali laterale e mediale, con o senza la rimozione della porzione postero-mediale del pavimento orbitario (7). Per la neuropatia ottica con proptosi di grado lieve e OTC col fenotipo occhio bianco con coinvolgimento dell'apice orbitario, la rimozione della parete mediale posteriore e del pavimento mediale è efficace per la risoluzione della NOD nella maggior parte dei casi (8).

La decompressione della parete mediale e della porzione postero-mediale del pavimento orbitario può essere eseguita con un approccio retrocaruncolare o per via endoscopica endonasale (Fig. 1).

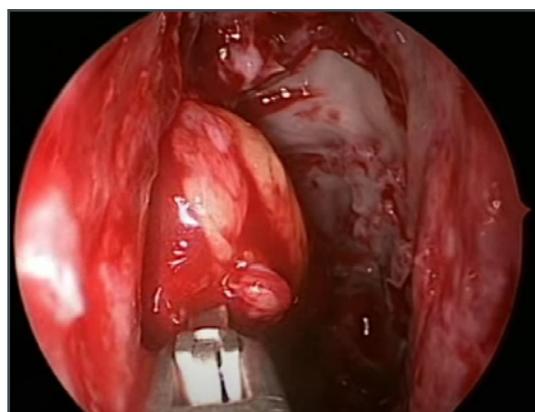


Figura 1 - Decompressione endoscopica della parete mediale dell'orbita.

L'approccio endoscopico permette di decomprimere efficacemente l'orbita nella sua porzione più posteriore.

Se necessario, può essere eseguita simultaneamente sia settoplastica che la resezione del turbinato medio, consigliabile solo nei casi in cui limiti la decompressione, dato che l'asportazione può determinare alterazioni olfattive,

ostruzione del seno frontale in caso di lateralizzazione residua ed epistassi post-operatoria. In caso di decompressione orbitaria mediale, la lamina papiracea deve essere liberata da tutte le celle etmoidali adiacenti. Il limite posteriore della lamina papiracea è costituito dallo sfenoide, e la linea di sutura può essere facilmente identificata poiché l'osso incrementa notevolmente di spessore. È fondamentale evitare la perforazione della periorbita nelle fasi precoci poiché l'ernia del grasso orbitario può oscurare la visualizzazione del campo chirurgico (9).

Per un'ulteriore decompressione inferiore è possibile rimuovere anche una porzione del pavimento orbitario. La conservazione dello strut inferomediale (sul quale si inseriscono i legamenti sospensori del globo oculare e pertanto fornisce supporto all'orbita) è efficace per ridurre il rischio di diplopia post-operatoria (10). Il passo successivo nella decompressione è l'incisione della periorbita. Per ridurre il rischio di diplopia orizzontale postoperatoria, viene generalmente lasciata intatta una striscia di periorbita in corrispondenza del muscolo retto mediale. Ciò permette un adeguato prolasso del contenuto orbitario nei seni paranasali, evitando allo stesso tempo la dislocazione eccessiva dell'orbita medialmente (6).

### Chirurgia dello strabismo

La caratteristica tipica dei pazienti con OTC è l'ingrossamento del ventre muscolare con risparmio dell'inserzione tendinea, reperto ben evidenziabile con l'imaging (Fig. 2). Il retto inferiore e il retto mediale sono i muscoli più colpiti, col risultato che i pazienti affetti presentano più comunemente esotropia e ipotropia. Lo strabismo restrittivo e la diplopia costituiscono un importante problema funzionale ed estetico, peggiorando in maniera significativa la qualità di vita dei pazienti affetti.

La chirurgia per lo strabismo non dovrebbe tuttavia essere eseguita finché l'angolo di deviazione non è stabile per almeno 4 mesi. È consigliabile l'osservazione quando la diplopia è assente in posizione primaria o di lettura o se lo strabismo non è stabile. La terapia con prismi aiuta ad alleviare i fastidi soprattutto nella lettura e può costituire una soluzione definitiva nei pazienti con piccoli angoli di deviazione. La tossina botulinica A (BTA) riduce la contrazione muscolare e può essere utile nella fase iniziale e attiva della malattia, nella fase cronica con piccoli angoli di deviazione e nella gestione della sovra- o sotto-correzione post-operatoria (11).

Nei pazienti con OTC e alterazioni della motilità extraoculare non esiste un nomogramma



Figura 2:

- A. Tomografia Computerizzata (TC), sequenza assiale: è evidente l'ingrossamento fusiforme del muscolo retto mediale che comprime il nervo ottico posteriormente.
- B. TC, sequenza coronale: è evidente l'aumento del diametro orizzontale dei muscoli retti con risparmio del muscolo retto laterale sinistro. I retti laterali sono di regola meno coinvolti o non coinvolti da edema e/o fibrosi.
- C. TC, ricostruzione sagittale: è evidente l'ingrossamento dei muscoli retto superiore ed inferiore, con compressione ottica posteriore.



Figura 3:

- A. Preoperatorio: esoftalmo bilaterale di grado maggiore in OD, retrazione palpebrale superiore secondaria a fibrosi del muscolo retto inferiore OS. Deficit di elevazione di OS,  
 B. Postoperatorio dopo decompressione endoscopica bilaterale della parete mediale, decompressione laterale di OD e recessione del retto inferiore di OS in un unico tempo chirurgico.

specifico per la risposta alla chirurgia dello strabismo. I pazienti dovrebbero avere aspettative realistiche sulle possibilità di trattamento e sui risultati, poiché potrebbero essere necessari più interventi, la visione singola binoculare potrebbe essere raggiunta solo in posizione primaria e di lettura e la proptosi potrebbe peggiorare dopo la chirurgia (11).

La procedura chirurgica principale è la recessione del/dei muscolo/i restrittivo/i e fibrotico/i. La sotto-correzione è la complicazione più comune riportata nella chirurgia dello strabismo orizzontale. Sebbene la correzione dello strabismo debba essere eseguita dopo la chirurgia di decompressione, in pazienti selezionati che presentino con proptosi e strabismo verticale

può essere proposto un trattamento combinato (Fig. 3).

La tecnica chirurgica da noi utilizzata è la recessione muscolare con rilascio rilassato dell'inserzione, che permette di evitare sovracorrezioni tardive, non infrequenti in caso di recessioni massimali (6).

Il teprotumumab (un anticorpo monoclonale in grado di attenuare l'attivazione innescata sia dal recettore del TSH che dal recettore IGF1 e quindi in grado di bloccare le risposte immuni nella fase attiva della malattia) ha mostrato risultati notevoli nella riduzione della diplopia e nella modificazione della dimensione dei muscoli extraoculari nei pazienti affetti da OTC (12).

### **Correzione della retrazione palpebrale superiore**

La retrazione palpebrale è uno dei principali criteri diagnostici per l'OTC. Conferisce ai pazienti affetti il classico sguardo tipico che può variare con la fissazione o l'emozione (segno di Dalrymple) ed è solitamente associato al ritardo di movimento della palpebra durante lo sguardo verso il basso (segno di Von Graefe, lid lag) o all'iperattività spasmodica della palpebra durante lo sguardo verso l'alto (segno di Kocher). La causa esatta della retrazione della palpebra superiore non è nota. Sono stati proposti vari meccanismi:

- incremento dell'attività del muscolo elevatore della palpebra superiore (che può essere isolato o secondario alla restrizione del muscolo retto inferiore);
- aumentata iperreattività del muscolo di Müller allo stimolo simpaticomimetico, che si suppone sia dovuto all'attività adrenergica degli ormoni tiroidei;
- infiammazione del complesso muscolare elevatore-Müller determinante fibrosi dei retrattori della palpebra superiore;

- proptosi estrema: può determinare retrazione della palpebra superiore nei casi in cui la palpebra si posi sull'equatore del globo (13).

Le procedure per correggere la retrazione della palpebra superiore includono sia interventi chirurgici che trattamenti conservativi, come iniezioni di steroidi, di tossina botulinica di tipo A e di filler a base di acido ialuronico.

Il risultato della correzione chirurgica della retrazione della palpebra superiore può essere tuttavia imprevedibile, risultando insoddisfacente in circa il 20% dei pazienti, indipendentemente dall'esperienza chirurgica e dal tipo di intervento utilizzato e va sempre prospettata ai pazienti la possibilità di doversi sottoporre ad ulteriori interventi (14, 15).

### **TRATTAMENTI NON CHIRURGICI**

#### ***Iniezione transconiuntivale di triamcinolone***

L'iniezione transconiuntivale di steroidi (triamcinolone acetone - TA) è efficace in pazienti con OTC in forma attiva (10). Il muscolo elevatore palpebrale è ingrossato nei pazienti con OTC e retrazione palpebrale superiore e la risonanza magnetica ha mostrato che il trattamento con TA provoca un assottigliamento del muscolo. Gli steroidi riducono l'edema muscolare e dei tessuti molli, inibendo l'ulteriore progressione della malattia infiammatoria e prevenendo la fibrosi cronica, con un conseguente miglioramento della retrazione palpebrale. Il trattamento può essere effettuato in regime ambulatoriale in anestesia topica. Un volume di 0,5 mL (40 mg/mL) di soluzione di TA viene iniettato nello spazio sottoconiuntivale 5 mm sopra il bordo superiore del tarso. Il trattamento può essere ripetuto una volta al mese e interrotto se la retrazione si risolve completamente, tenendo presente che il grado e la durata dell'OTC attiva

possono limitare gli effetti del trattamento (16). I pazienti devono essere monitorati regolarmente per individuare eventuali recidive ed effetti collaterali, tra i quali ptosi iatrogena, aumento della pressione intraoculare e occlusione vascolare con possibile deficit visivo (16).

#### ***Iniezione di tossina botulinica di tipo a***

La tossina botulinica di tipo A (BTX-A) viene iniettata con un ago di 30 gauge nello spazio sottocongiuntivale al margine superiore del tarso, previa anestesia topica. La concentrazione di BTX-A è di 5 unità per 0,1 ml. Vengono iniettate dosi comprese tra 2 e 15 unità di BTX-A a seconda della gravità della retrazione. Ulteriori iniezioni di BTX-A possono essere effettuate dopo dieci giorni nei pazienti con una sottocorrezione. L'effetto della tossina permane per 4-5 mesi dopo una singola seduta. In alcuni studi sono state riportate complicazioni temporanee, come ptosi, alterazioni della motilità oculare con diplopia ed ecchimosi. L'iniezione di BTX-A potrebbe causare una diminuzione dell'ammiccamento, con conseguente occhio secco e necessità di ricorrere di frequente a sostituti lacrimali, ed i pazienti vanno sottoposti ad un regolare follow-up per verificare lo stato della superficie oculare (17).

#### ***Iniezione di acido ialuronico***

Un singolo bolo di 0,1-0,5 ml di acido ialuronico (HA) viene iniettato centralmente a livello sottocongiuntivale con un ago da 30 gauge previa anestesia topica, chiedendo al paziente di guardare in basso. La presenza di una retrazione più marcata nella porzione laterale della palpebra può richiedere l'iniezione di ulteriore filler a livello temporale, anche per via esterna. Generalmente si ottengono risultati soddisfacenti con una o due iniezioni in un'unica seduta (18).

Le complicanze sono in genere temporanee e di minima entità (edema, ecchimosi ed eritema transitorio nel sito di iniezione). Raramente possono verificarsi alterazioni del colorito cutaneo, accumulo di liquidi, irregolarità del contorno. Una sola iniezione può essere efficace fino a 15 mesi; i risultati sono solitamente migliori, rispetto al Botox, e l'effetto del filler a base di acido ialuronico può essere revertito con l'iniezione di ialuronidasi (19).

#### ***Teprotumumab***

Il teprotumumab non è specificamente raccomandato nel trattamento della retrazione palpebrale. Tuttavia, è stato ipotizzato che l'espansione dei tessuti molli del viso causata dall'OTC possa ridursi in seguito alla terapia, e che la riduzione del volume nella regione periorbitaria possa diminuire l'entità della retrazione palpebrale inferiore ed in parte anche superiore (20).

### **PROCEDURE CHIRURGICHE**

#### ***Müllerectomia con approccio posteriore***

Questa procedura è indicata per una retrazione della palpebra non superiore di 2,5 mm.

Dopo l'anestesia locale, la palpebra superiore viene eversa su un divaricatore di Desmarres e la congiuntiva viene incisa lungo il margine tarsale superiore. La dissezione della congiuntiva dal muscolo di Müller viene eseguita superiormente per circa 15 mm. Il muscolo di Müller viene quindi tagliato dalla sua inserzione tarsale superiore, sezionato dall'aponeurosi dell'elevatore superiormente per 13-15 mm e rimosso. In alternativa, la congiuntiva e il muscolo di Müller possono essere separati dall'aponeurosi (Fig. 4), e il muscolo di Müller escisso dalla congiuntiva. La congiuntiva viene quindi riposizionata e suturata con una sutura 6-0 rapidamente riassorbibile con nodi infossati, o lasciata guarire



Figura 4 - Intervento chirurgico di Müllerectomia; la congiuntiva e il muscolo di Müller sono separati dall'aponeurosi dell'elevatore palpebrale.

spontaneamente. L'altezza e il contorno palpebrale del paziente vengono monitorati costantemente durante l'intervento al fine di ottenere la migliore simmetria possibile (Fig. 5) (13).

#### **Blefarotomia graduata con approccio anteriore**

Questa procedura è indicata per le retrazioni della palpebra superiore di maggiore entità. Dopo l'anestesia locale, si effettua un'incisione della cute corrispondente nella posizione desiderata, simmetrica alla piega palpebrale controlaterale. Dopo l'esposizione della superficie tarsale anteriore si apre il setto orbitario; l'aponeurosi del muscolo elevatore viene quindi separata dal piatto tarsale e separata dal sottostante muscolo di Müller, che viene asportato dalla congiuntiva, avendo cura di valutare frequentemente l'altezza palpebrale. Se è necessario un ulteriore abbassamento, si può sezionare il legamento laterale dell'elevatore e, nei casi di marcata retrazione, anche il legamento mediale può essere diviso per evitare un picco palpebrale orientato medialmente.

Se necessario, la congiuntiva viene aperta con un'incisione a tutto spessore medialmente e lateralmente, lasciando un ponte verticale centro-mediale di almeno 4 mm di congiuntiva



Figura 5:

- A. Preoperatorio: lieve retrazione palpebrale OD con lieve ptosi secondaria in OS.
- B. Postoperatorio: buona simmetria dopo Müllerectomia OD.



Figura 6 - Intervento chirurgico di blefarotomia; si mantiene intatto un ponte di congiuntiva paramediale.

intatta per evitare un contorno palpebrale piatto (Fig. 6). Durante l'intervento, il paziente viene controllato preferibilmente in posizione eretta per valutare la posizione di entrambe le palpebre superiori, al fine di ottenere una simmetria soddisfacente (Fig. 7).

La cute viene chiusa con una sutura non riassorbibile 5-0 o 6-0, da rimuovere dopo circa 10 giorni (13, 21).



Figura 7:

- A. Preoperatorio: marcata retrazione palpebrale OD e dermatocalasi superiore bilaterale  
 B. Postoperatorio: buona simmetria dopo blefarotomia OD e blefaroplastica superiore bilaterale con riposizionamento del brow fat pad.

### **Correzione della retrazione palpebrale inferiore**

La retrazione della palpebra inferiore è spesso dovuta ad uno spostamento assiale della posizione del globo oculare. La retrazione inferiore nei pazienti con OTC migliora dopo la decompressione, che invece non altera, o altera in misura minore, la retrazione palpebrale superiore. La retrazione residua può essere corretta con la

recessione dei retrattori con o senza l'uso di uno spaziatore (spacer) tra i retrattori palpebrali e il bordo tarsale inferiore. Nessuno spacer è di fatto considerato superiore a un altro, e ciascuno presenta vantaggi e svantaggi relativi (22). Gli spacers autologhi che utilizziamo più di frequente nella nostra pratica clinica per la correzione della retrazione palpebrale inferiore sono la mucosa del palato duro e il derma. Gli spacers non

vengono più utilizzati di routine per la correzione della retrazione palpebrale superiore (13).

La proptosi concomitante va essere sempre considerata e deve affrontata in modo adeguato: se presente, è corretto consigliare al paziente la decompressione orbitaria.

A differenza dei pazienti con retrazione cicatriziale della palpebra inferiore, nei pazienti con OTC il lifting del midface non è solitamente necessario (13).

### Chirurgia estetica palpebrale

L'aspetto estetico dovrebbe essere un aspetto chiave della valutazione del paziente con OTC, dato che le alterazioni di natura estetica determinate dalla malattia comportano un rischio aumentato di morte per suicidio.

Una migliore comprensione della patogenesi

della malattia potrà consentire interventi estetici anche nella fase infiammatoria attiva, senza determinare un peggioramento della malattia.

L'utilizzo di nuove terapie con anticorpi monoclonali ha portato a una nuova enfasi sulla proptosi come indicatore della malattia piuttosto che l'infiammazione, e tale approccio potrà contribuire ad allineare maggiormente le prospettive di medici e pazienti.

Il paradigma chirurgico tradizionale a tappe è corretto, ma può talvolta essere eccessivamente conservativo e un approccio combinato che utilizzi modalità chirurgiche e non chirurgiche contribuisce a ridurre i danni estetici ed anche il danno psicologico dei pazienti.

Nei pazienti con OTC è una regola fondamentale evitare di rimuovere la cute in caso di blefaroplastica per asportazione delle ernie adipose (23).

## REFERENCES

1. Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, Lai A, Tanda ML. Epidemiology, natural history, risk factors, and prevention of Graves' orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 30(11) :615993.
2. Dolman PJ. Dysthyroid optic neuropathy: evaluation and management. *J Endocrinol Invest*. 2021;44:421-429.
3. Uddin JM, Rubinstein T, Hamed-Azzam S. Phenotypes of thyroid eye disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2018;34(4S Suppl 1): S28-S33.
4. Saeed, P, Vahdani, K. (2024). Dysthyroid Optic Neuropathy. In: Quaranta Leoni, F.M., Verity, D.H., Paridaens, D. (eds) *Oculoplastic, Lacrimal and Orbital Surgery*. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-39638-0\\_35](https://doi.org/10.1007/978-3-031-39638-0_35).
5. Shorr N, Seiff SR. The four stages of surgical rehabilitations of the patient with dysthyroid ophthalmopathy. *Ophthalmology* 1986; 93:476-483.
6. Quaranta-Leoni FM, Di Marino M, Leonardi A, Verrilli S, Romeo R. Single-stage Orbital Decompression, Strabismus and Eyelid Surgery in Moderate to Severe Thyroid Associated Orbitopathy. *Orbit*. 2021; 3:1-9.
7. Goldberg RA, Gout T. Orbital Decompression: Conceptual Approach for Orbital Volume Expansion. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2023 Dec 1;39(6S):S105-S111.
8. Rose GE. Postural visual obscurations in patients with inactive thyroid eye disease; a variant of 'hydraulic' disease. *Eye* 2006; 20:1178-1185.
9. Finn A, Bleier B, Cestari D, Kazlas M, Dagi L, Lefebvre D, Yoon, M, Freitag S. A retrospective review of orbital decompression for thyroid orbitopathy with endoscopic preservation of the interfomedial orbital strut. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2017;33:334-9.
10. Wright ED, Davidson J, Codere F, Desrosiers M. Endoscopic orbital decompression with preservation of an inferomedial bony strut: minimization of postoperative diplopia. *J Otolaryngol*. 1999 Oct;28(5):252-6.
11. Savino, G., Papp, A., Quaranta Leoni, F.M. (2024). Strabismus in Thyroid-Associated Orbitopathy. In: Quaranta Leoni, F.M., Verity, D.H., Paridaens, D. (eds) *Oculoplastic, Lacrimal and Orbital Surgery*. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-39638-0\\_37](https://doi.org/10.1007/978-3-031-39638-0_37).
12. Nie T, Lamb YN. Teprotumumab: A Review in Thyroid Eye Disease. *Drugs*. 2022 Nov;82(17):1663-1670.

13. Quaranta Leoni, F.M., Verity, D.H., Paridaens, D. (2024). Management of Eyelid Retraction. In: Quaranta Leoni, F.M., Verity, D.H., Paridaens, D. (eds) *Oculoplastic, Lacrimal and Orbital Surgery*. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-39638-0\\_38](https://doi.org/10.1007/978-3-031-39638-0_38).
14. Golan S, Rootman DB & Goldberg RA. The success rate of TED upper eyelid retraction reoperations. *Orbit* 2016; 35: 335–338.
15. Pinas D, De Keizer ROB, Wubbels RJ, van den Bosch WA, Paridaens D. Results of surgical correction of upper eyelid retraction in Graves' Orbitopathy. *Acta Ophthalmol.* 2021;99:e608-e613.
16. Young SM, Kim YD, Lang SS, Woo KI. Transconjunctival Triamcinolone Injection for Upper Lid Retraction in Thyroid Eye Disease-A New Injection Method. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2018;34:587-593.
17. Ozturk Karabulut G, Fazil K, Saracoglu Yilmaz B, Ozturker C, Günaydin ZK, Taskapili M, Kaynak P. An algorithm for Botulinum toxin A injection for upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease: long-term results. *Orbit.* 2021;40:381-388.
18. Kohn JC, Rootman DB, Liu W, et al. Hyaluronic acid gel injection for upper eyelid retraction in thyroid eye disease: functional and dynamic high-resolution ultrasound evaluation. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2014;30:400–4.
19. Hassan Hussien M, Abd El-Wahed Hassan E, El-Haddad NSEM. Comparison between hyaluronic acid filler and botulinum toxin type A in the treatment of thyroid upper eyelid retraction. *Ther Adv Ophthalmol.* 2020;12:2515841420979113.
20. Ugradar S, Braun J, Wang Y, Zimmerman E, Douglas RS. MD. Facial and Eyelid Changes in Thyroid Eye Disease Are Reversed by Teprotumumab, *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open: September 2021 - Volume 9 - Issue 9 - p e3809 doi: 10.1097/GOX.0000000000003809.*
21. Elnor VM, Hassan AS, Frueh BR. Graded full-thickness anterior blepharotomy for upper eyelid retraction. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2003;101:67-73.
22. Tao JP, Aakalu VK, Wladis EJ, Sobel RK, Freitag SK, Foster JA, Yen MT. Bioengineered Acellular Dermal Matrix Spacer Grafts for Lower Eyelid Retraction Repair: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2020 May;127(5):689-695.
23. Roos, J.C.P., Murthy, R., Surace, D. (2024). Cosmetic Surgery for Thyroid-Associated Orbitopathy. In: Quaranta Leoni, F.M., Verity, D.H., Paridaens, D. (eds) *Oculoplastic, Lacrimal and Orbital Surgery*. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-39638-0\\_39](https://doi.org/10.1007/978-3-031-39638-0_39).



Raluca Bievel Radulescu<sup>1</sup>, Raimy Christodoulou Shoufani<sup>1</sup>, Mario Nubile<sup>2</sup>, Diego Ponzin<sup>1</sup>, Stefano Ferrari<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Fondazione Banca degli Occhi del Veneto ETS, Venezia

<sup>2</sup> Università degli Studi "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara, Chieti



# Una nuova sfida per le Banche degli Occhi: il banking di lenticoli stromali post-SMILE

**Abstract:** La tecnica SMILE (Small Incision Lenticule Extraction) rappresenta l'ultimo sviluppo nella chirurgia refrattiva, avendo ricevuto l'approvazione della Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento della miopia e dell'astigmatismo miopico (Moshirfar et al., 2024). Questa innovativa procedura laser offre un intervento "all-in-one" che, pur condividendo la stessa efficacia, sicurezza e prevedibilità del Laser-Assisted in situ keratomileusis (LASIK), offre benefici aggiuntivi. Tra questi, vi è la riduzione del danno al plesso nervoso sub-basilare e l'eliminazione delle complicazioni legate al flap. (Doane et al., 2018; Moshirfar et al., 2024)

Durante la procedura SMILE, un laser a femtosecondi crea una piccola incisione e modella con precisione un lenticolo all'interno dello stroma. Questo lenticolo stromale intra-corneale, progettato per correggere la visione, viene poi rimosso attraverso l'incisione, offrendo un'alternativa minimamente invasiva alle tradizionali chirurgie refrattive (Reinstein et al., 2014). Attualmente, sono stati eseguiti circa otto milioni di interventi SMILE in tutto il mondo (Zeiss Surpasses 8 Million Eyes Treated with SMILE Worldwide).

Dopo l'intervento di SMILE, il lenticolo estratto viene normalmente scartato. Tuttavia, tali lenticoli potrebbero rappresentare una risorsa preziosa per applicazioni terapeutiche, offrendo una potenziale soluzione alla carenza globale di tessuti corneali donati.

**Keywords:** SMILE, lenticolo stromale, banca degli occhi, trapianto, cheratoplastica additiva.

## Innovazioni nella Cheratoplastica e nella Chirurgia Refrattiva

Inizialmente, le banche degli occhi fornivano principalmente cornee a tutto spessore prelevate da donatori cadaverici per la cheratoplastica perforante, una tecnica chirurgica utilizzata per sostituire l'intera cornea danneggiata. Tuttavia, grazie ai progressi nella ricerca e nell'innovazione medica guidati da chirurghi e scienziati, oggi le banche degli occhi offrono anche cornee non a tutto spessore. Questi tessuti corneali parziali sono utilizzati in tecniche chirurgiche avanzate come la Deep Anterior Lamellar Keratoplasty

(DALK), Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty (DSAEK), Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) e Anterior Lamellar Keratoplasty (ALK). Queste procedure consentono di trattare specifiche patologie corneali in modo più mirato, preservando le parti sane della cornea e migliorando i risultati clinici. L'innovazione degli strumenti chirurgici e l'espansione dei tipi di tessuti oculari disponibili hanno aperto nuove possibilità terapeutiche, offrendo ai pazienti opzioni di trattamento più sicure ed efficaci.

Un nuovo traguardo sarebbe l'utilizzo di tessuti

corneali lamellari per l'inserimento intrastromale nella cheratoplastica additiva. Questa innovativa tecnica chirurgica mira a migliorare ulteriormente i trattamenti disponibili per le patologie corneali, offrendo un'alternativa efficace e meno invasiva rispetto alle procedure tradizionali. La cheratoplastica additiva, sfruttando i tessuti corneali lamellari, potrebbe potenzialmente rivoluzionare il campo della chirurgia oftalmica, fornendo soluzioni personalizzate che preservano e migliorano la struttura naturale dell'occhio. Uno dei vantaggi dei lenticoli stromali è la loro limitata immunogenicità, dovuta alla mancanza di endotelio corneale, responsabile principale del rigetto immunitario post-impianto. In passato, il lenticolo ottenuto come sottoprodotto della procedura veniva scartato, poiché non vi erano pratiche chirurgiche che ne prevedessero l'utilizzo. Attualmente, c'è stato un significativo aumento delle applicazioni cliniche dei lenticoli stromali post-SMILE, con risultati promettenti nella correzione di una vasta gamma di errori refrattivi, tra cui ipermetropia (Ganesh et al., 2014a; L. Sun et al., 2015), presbiopia (Jacob et al., 2017), cheratocono (Ganesh & Brar, 2015; Mastropasqua & Nubile, 2017), perforazione corneale (Pant et al., 2020) e varie altre malattie corneali (Yang et al., 2020). Oltre a queste applicazioni, i lenticoli stromali potrebbero essere utilizzati anche come sistema di somministrazione di farmaci oculari per

una varietà di molecole attive (Mastropasqua et al., 2022). Una futura banca di lenticoli stromali potrebbe capitalizzare il materiale corneale in eccesso per ridurre la carenza di tessuti corneali, migliorando significativamente i risultati nei trapianti corneali.

La tecnica SMILE ha rappresentato un progresso rivoluzionario nella chirurgia refrattiva. Questa procedura, caratterizzata dalla sua precisione e ridotta invasività, è diventata sempre più popolare, offrendo ai pazienti un'alternativa promettente ai metodi tradizionali. Questo successo è principalmente dovuto alla procedura a un solo passo facilitata da un laser a femtosecondi, che crea contemporaneamente il lenticolo refrattivo e il flap. Questa tecnica laser assistita intrastromale senza flap prevede la creazione di un lenticolo tridimensionale all'interno della cornea, successivamente estratto attraverso una piccola incisione (Moshirfar et al., 2024). Abbiamo illustrato il processo nella Figura 1. Con l'aumento del numero di interventi SMILE, questi lenticoli rappresentano una risorsa preziosa che merita uno studio approfondito per un potenziale riutilizzo in applicazioni terapeutiche. Negli ultimi tempi, c'è stato un notevole incremento nell'uso clinico dei lenticoli stromali post-SMILE per la cheratoplastica additiva con la tecnologia a femtolaser. I primi risultati clinici del trapianto di lenticoli refrattivi stromali per condizioni come il cheratocono (Jafarinasab

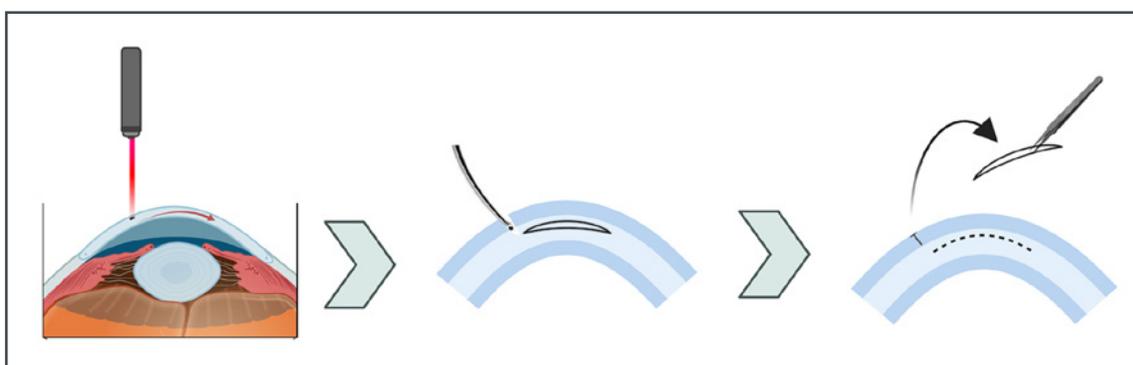


Figura 1 - Schema illustrativo della tecnica SMILE e successivo estratto del lenticolo corneale.

& Hadi, 2021; Mastropasqua & Nubile, 2017b; Vanathi, 2024) l'ipermetropia (Ganesh et al., 2014; Sun et al., 2015) e la presbiopia (Jacob et al., 2017), hanno dimostrato risultati promettenti. Inoltre, questi lenticoli si sono dimostrati versatili, servendo come innesti a tampone dopo l'esposizione della valvola-tubo (Song et al., 2018), sistemi efficaci di somministrazione di farmaci (Mastropasqua et al., 2022) o persino come segmenti anulari intrastromali allogeneici (Jacob et al., 2018)

Il concetto di cheratoplastica additiva risale al 1966, quando José Barraquer ha introdotto un concetto pionieristico nel campo della cheratoplastica: il rimodellamento corneale attraverso l'addizione stromale di tessuto, intervento soprannominato keratophakia (Barraquer, 1966) Questa innovazione ha segnato un punto di svolta nella chirurgia oftalmica, offrendo nuove possibilità per il trattamento delle deformità e delle patologie corneali.

Da quando è stata descritta la tecnica di

Barraquer, diversi chirurghi hanno apportato varie modifiche sia alla forma del lenticolo utilizzato sia alla profondità dell'intrastromal pocket con il femtolaser. Di seguito sono riportate le tecniche descritte nella letteratura (Figura 2):

- La tecnica SLAK (Stromal Lenticule Addition Keratoplasty) prevede l'inserimento di un lenticolo con menisco negativo in un occhio affetto da cheratocono di stadio III e IV per appiattire il cono e aumentare lo spessore corneale. (Mastropasqua et al., 2018)
- La tecnica FILI (Femtosecond Intrastromal Lenticule Implantation) prevede l'inserimento di un lenticolo a forma di donut. Viene utilizzata principalmente in occhi affetti da cheratocono. E' stata anche descritta un'altra applicazione per il trattamento dell'ipermetropia (Brar et al., 2022; Ganesh & Brar, 2015b)
- Tecnica SFII (Small-Incision Femtosecond Laser-Assisted Intracorneal Concave Lenticule Implantation), che include

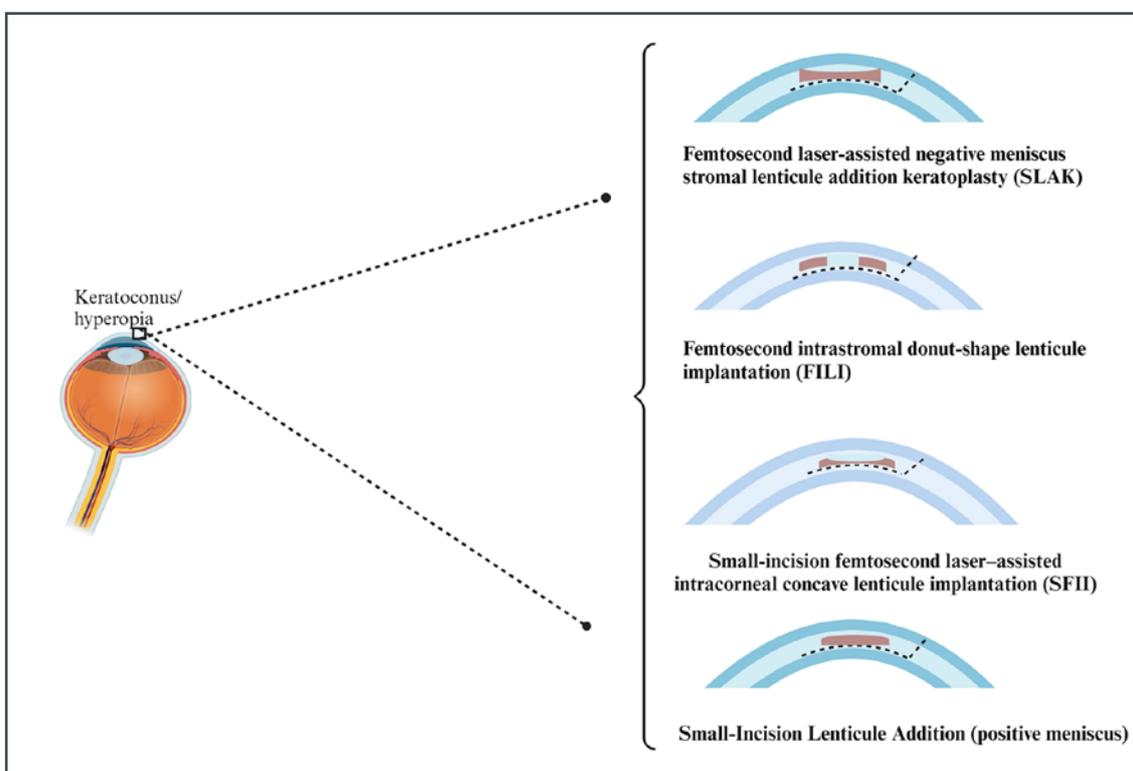


Figura 2 - Diverse tecniche per l'impianto del lenticolo stromale.

l'inserzione di un lenticolo a forma concava per trattare il cheratocono (Jin et al., 2019; Wei et al., 2022)

- Tecnica Small-Incision Lenticule Addition con inserzione di un lenticolo con menisco positivo (Pedrotti et al., 2019a)

Tutte queste tecniche hanno in comune l'inserzione di un lenticolo post-SMILE, lavorato con un laser per creare una certa forma. Inoltre, il pocket viene creato con il femtolaser e il lenticolo viene inserito all'interno dello stroma corneale.

### **Conservazione dei Lenticoli Stromali post-SMILE**

I numerosi vantaggi dei lenticoli stromali post-SMILE hanno aperto nuove prospettive per la loro conservazione in una banca degli occhi (banking). Tuttavia, è necessario rispettare alcune normative prima di procedere. I criteri di esclusione per i donatori di lenticoli stromali includono condizioni come ipertensione oculare, cheratite, cheratocono, distrofie corneali e malattie oculari intrinseche. È fondamentale verificare l'assenza di infezioni attive, tra cui infezioni sistemiche incontrollate (batteriche, virali, fungine e parassitarie), e infezioni specifiche come Citomegalovirus, virus del Nilo occidentale, endocardite o miocardite infettiva, SARS, tubercolosi attiva, meningite, sifilide attiva, malaria, lebbra e borreliosi. Donatori con fattori di rischio per HIV, HBV o HCV, comportamenti sessuali a rischio, uso di droghe per via endovenosa, incarcerazioni recenti, e tatuaggi o piercing recenti con attrezzature non sterili sono esclusi. Inoltre, condizioni neurologiche come la malattia di Creutzfeldt-Jakob, demenza, encefalite attiva, Parkinson, Alzheimer, sclerosi multipla, SLA, sindrome di Guillain-Barré e altri gravi disturbi neurologici, così come malattie

ematopoietiche, vaccinazioni recenti con virus vivi attenuati, neoplasie maligne e condizioni genetiche come la sindrome di Marfan, Noonan e Down, costituiscono criteri di esclusione.

### **Conservazione a Lungo Termine**

Per preservare i lenticoli a lungo termine e fare banking, possono essere utilizzate diverse tecniche, tra cui:

- Criopreservazione
- Decellularizzazione

### **Criopreservazione**

La criopreservazione è un metodo sicuro e testato che previene la trasmissione di agenti patogeni (Ganesh et al., 2014b; Pegg, 2007). Questo metodo richiede l'uso di agenti crioprotettivi, come il dimetilsolfossido (DMSO), per prevenire cambiamenti strutturali e funzionali nei lenticoli stromali. Diversi studi hanno convalidato l'uso del DMSO, da solo o in combinazione con Fetal Bovine Serum (FBS), dimostrando che mantiene l'architettura fibrillare, la chiarezza e la sfericità dei lenticoli stromali (Ganesh et al., 2014b; Mohamed-Noriega et al., 2011; Pegg, 2007).

Numerosi studi riportano che la criopreservazione mantiene la maggior parte delle attività metaboliche e la vitalità cellulare nei lenticoli stromali, nonostante si osservi un aumento delle cellule apoptotiche (Ganesh et al., 2014). Riau e colleghi hanno studiato gli esiti del reimpianto di lenticoli refrattivi criopreservati dopo otto settimane, riportando l'assenza di miofibroblasti o espressione anomala di collagene di tipo I nella cornea (Riau et al., 2020; Y. Sun et al., 2016). Inoltre, hanno osservato una riduzione significativa dell'espressione di fibronectina e tenascina nelle otto settimane successive, suggerendo l'utilità della criopreservazione.

Altri studi hanno riportato che la cheratofachia stromale, utilizzando lenticoli crioconservati,

porta a una chiarezza stromale compromessa a causa dei danni all'architettura lamellare stromale e dello sviluppo di cicatrici all'interfaccia e edema, oltre all'assenza di una corretta innervazione e ripopolazione dei cheratociti (Bandeira et al., 2019)

In generale, la criopreservazione è una procedura sicura per la conservazione a lungo termine dei lenticoli stromali, preservando la maggior parte delle caratteristiche biologiche delle cellule, anche se può compromettere la trasparenza del tessuto e la sua integrità strutturale.

### **Decellularizzazione**

Un altro metodo di conservazione dei lenticoli stromali è la decellularizzazione, che consiste nella rimozione delle componenti cellulari dal tessuto attraverso processi chimici o fisici (Hashimoto et al., 2010). Questa tecnica fornisce scaffold acellulari con bassa immunogenicità, riducendo il rischio di rigetto immunitario dell'ospite e consentendo l'uso di trapianti allogenici (Li et al., 2017). Gli scaffold generati a partire da Extracellular Matrix (ECM) decellularizzata possiedono una composizione ben conservata di glicosaminoglicani e proteine strutturali, tra cui fibronectina e collagene, che imitano il normale microambiente stromale e le sue proprietà biomeccaniche (Riau et al., 2020). Tuttavia, Yu et al. hanno mostrato che i lenticoli

decellularizzati trattati con 2% di Triton X-100 e 1% di sodio dodecil solfato (SDS) portano a una riduzione della trasmittanza e dei livelli di glicosaminoglicani, con un maggiore spazio tra le fibrille di collagene (Yu et al., 2022). Allo stesso modo, Shang e colleghi hanno riportato che i lenticoli stromali post-SMILE decellularizzati utilizzando un trattamento con 0,1% di SDS generano fibre di collagene disorganizzate e una minore trasmittanza (Shang et al., 2021). Questi dati supportano l'idea che la decellularizzazione possa migliorare l'immunogenicità, nonostante un aumento della rigidità del tessuto che può compromettere le proprietà biomeccaniche del lenticolo.

## **APPLICAZIONI CLINICHE DEI LENTICOLI STROMALI CORNEALI**

### **1) Cheratocono**

Una delle principali ectasie corneali è il cheratocono, una patologia che comporta l'assottigliamento della cornea (Fig. 3). Solitamente è bilaterale e asimmetrico, implicando un astigmatismo irregolare. La prevalenza globale è di 1,38 per 1000 persone.

Per questa patologia esistono diverse opzioni terapeutiche, come occhiali, lenti a contatto (Fig. 4), cross-linking per stabilizzare la progressione della malattia, anelli intracorneali per appiattare

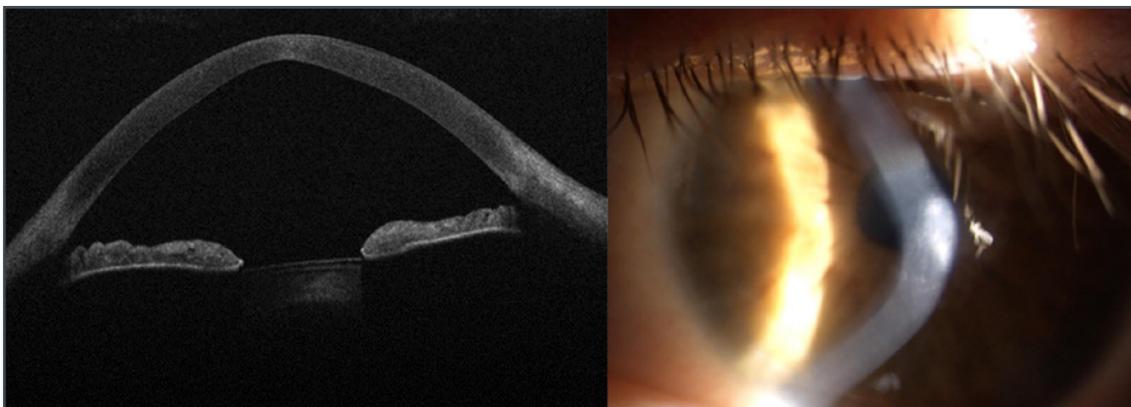


Figura 3 - Paziente affetto da cheratocono, immagine dall'archivio Fondazione Banca degli Occhi del Veneto.

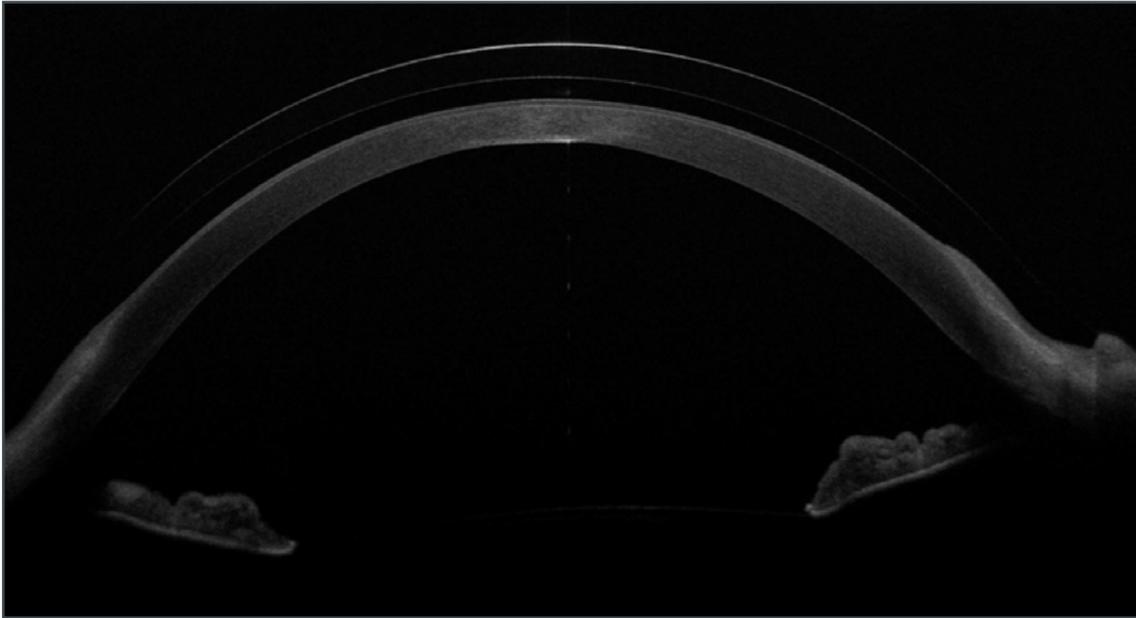


Figura 4 - Cheratocono con LaC minisclerale (Anterior segment OCT), immagine dall'archivio Fondazione Banca degli Occhi del Veneto, cortesia del dott. Nicolò Decastello.

la cornea, e procedure invasive nei casi gravi di cheratocono come il trapianto penetrante e la cheratoplastica lamellare anteriore profonda (DALK). Le ultime scoperte tecnologiche comprendono tecniche innovative come il trapianto dello strato di Bowman, la cheratofachia stromale e la rigenerazione stromale (Bui et al., 2023). Ganesh et al. hanno utilizzato per la prima volta un lenticolo corneale crioconservato per il trattamento del cheratocono, usando un lenticolo a forma di ciambella. La tecnica ha incluso anche il protocollo di cross-linking per la stabilità. Il diametro del lenticolo era compreso tra 7-8 mm e veniva inserito a una profondità di 100 micron, ottenendo una riduzione delle aberrazioni di alto ordine e del coma dopo 6 mesi di follow-up (Ganesh et al., 2014b). Anche Jadidi et al. hanno creato un lenticolo personalizzato per diversi tipi di cheratocono: una forma circolare per il cheratocono centrale, una forma a mezzaluna per il cheratocono inferiore e una forma rotonda per il cheratocono a farfalla asimmetrico (Jadidi & Mosavi, 2018). In Italia, il pioniere di questa tecnica è il Prof. Mastropasqua che nel

2018 ha utilizzato un lenticolo a forma negativa per la cheratoplastica additiva (Mastropasqua et al., 2018). Hanno studiato sia l'acuità visiva, migliorata a 6 mesi, sia la microscopia confocale, che a 12 mesi di follow-up ha dimostrato una riduzione dell'infiammazione e similitudini a livello dell'interfaccia rispetto ad altre procedure refrattive con femtolaser.

Doroodgar e colleghi hanno impiantato con successo lenticoli stromali corneali personalizzati, utilizzando una forma semplice a collana o collana con anello basata sullo spessore corneale e la configurazione topografica degli occhi cheratoconici impiantati. Lo spessore corneale è aumentato di  $100,4 \mu\text{m}$  nel punto più sottile. Non sono state osservate caratteristiche infiammatorie dovute ai lenticoli freschi impiantati, e l'acuità visiva corretta (CDVA) è migliorata da 0,70 a 0,49 logMAR ( $P = .001$ ). Inoltre, la cheratometria è diminuita da  $54,68 \pm 2,77$  a  $51,95 \pm 2,21$  diottrie ( $P = .006$ ) (Doroodgar et al., 2020). Una tecnica alternativa impiegata per il trattamento del cheratocono avanzato nei pazienti intolleranti alle lenti a contatto è la cheratoplastica

additiva con lenticolo stromale a menisco positivo (MS-SLAK). In questa procedura, una lamella a menisco positivo, più spessa al centro rispetto alla periferia, viene impiantata in una tasca intrastromale creata a 100  $\mu\text{m}$  sopra l'endotelio. Il raggio del lenticolo è determinato dalla distanza massima tra l'apice del cheratocorno e la sua periferia, coprendo l'intera area ectasica e mantenendosi entro 2 mm dal limbus. Oltre all'aumento previsto dello spessore corneale post MS-SLAK, è stata osservata una significativa regolarizzazione della superficie corneale anteriore. La procedura ha mostrato miglioramenti rilevanti negli indici di simmetria topografica, con una riduzione delle aberrazioni di coma e delle aberrazioni di ordine superiore. Questi risultati evidenziano l'efficacia della MS-SLAK nel promuovere la simmetria corneale e nel ripristinare la tolleranza all'uso delle lenti a contatto (Pedrotti et al., 2019b).

## 2) Ipermetropia

L'ipermetropia è una condizione refrattiva comune sia nei bambini che negli adulti, caratterizzata

dalla tendenza dell'occhio a focalizzare i raggi di luce paralleli provenienti dall'infinito dietro la retina neurosensoriale, specialmente quando l'accomodazione è a riposo, dopo la rifrazione attraverso i mezzi oculari (Majumdar & Tripathy, 2024) (Fig. 5). Contrariamente agli eccellenti risultati clinici osservati in termini di stabilità, prevedibilità, sicurezza ed efficacia nella correzione della miopia, i risultati per la correzione dell'ipermetropia sono stati relativamente meno soddisfacenti in termini di stabilità, con un alto tasso di regressione post-LASIK (Mimouni et al., 2016; Wang & Ma, 2019). L'utilizzo della cheratofachia stromale assistita da laser a femtosecondi, tramite l'impianto di un lenticolo a forma convessa ottenuto dalla chirurgia SMILE, originariamente progettato per la correzione della miopia, rappresenta una promettente via per il trattamento dell'ipermetropia. L'efficacia di questo approccio è stata dimostrata sia negli esseri umani che nei primati. (Liu et al., 2015)

Il primo impianto pionieristico di un lenticolo nell'uomo è stato inizialmente riportato da Pradhan et al. (Pradhan et al., 2013). In questa

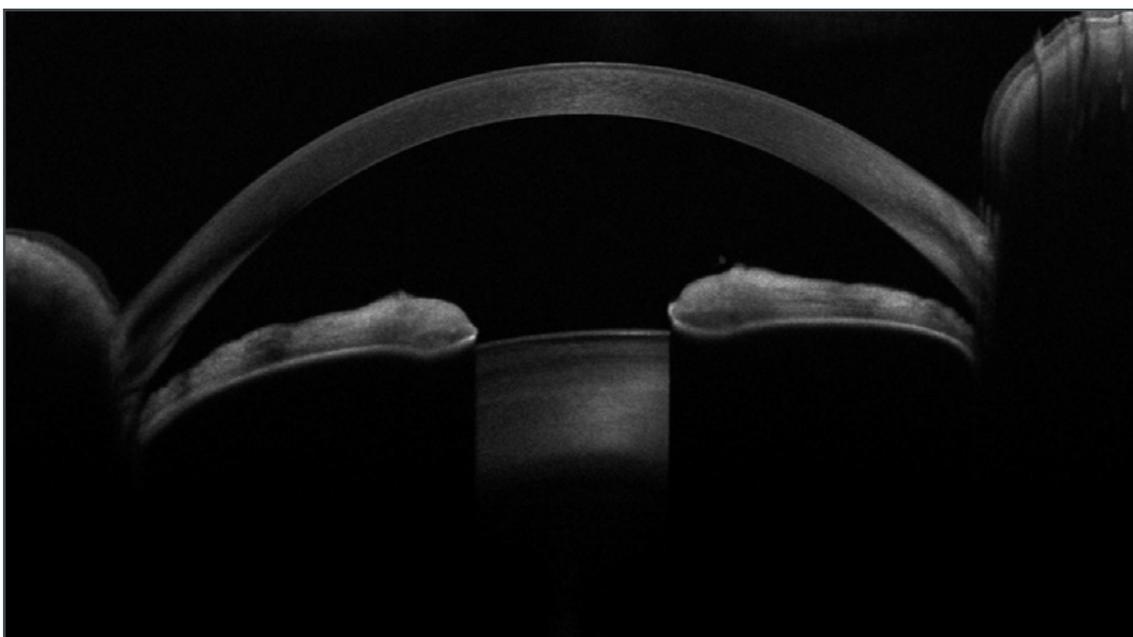


Figura 5 - Scheimpflug tomography di un paziente ipermetrope, immagine dall'archivio Fondazione Banca degli Occhi del Veneto.

procedura, un lenticolo allogenico ottenuto tramite SMILE da un donatore miopico è stato impiantato con successo per la correzione di una grave ipermetropia in una giovane donna afachica. L'impianto di un lenticolo a forma convessa, prelevato da una procedura SMILE per miopia, all'interno di una tasca stromale consente teoricamente di rimodellare la curvatura anteriore della cornea rendendola più ripida. Ganesh et al. hanno esplorato la fattibilità di correggere l'ipermetropia utilizzando lenticoli crioconservati raccolti dopo ReLEx SMILE (Ganesh et al., 2014b). I lenticoli, conservati in azoto liquido per una media di 96 giorni, sono stati successivamente impiantati in 9 pazienti con ipermetropia. Per questa procedura è stata utilizzata l'impianto lenticolare intrastromale assistito da laser a femtosecondi (FILI). Tutti gli occhi hanno mostrato un aumento della curvatura centrale della cornea. È importante notare che le aberrazioni di ordine superiore non hanno subito un aumento significativo post-operatorio. Questi risultati suggeriscono l'efficacia potenziale dell'uso di lenticoli crioconservati per la correzione dell'ipermetropia tramite FILI, con il mantenimento della struttura corneale e un impatto minimo sulle aberrazioni di ordine superiore. Un precedente lavoro del Tissue Engineering and Stem Cell Group presso il Singapore Eye Research Institute aveva già dimostrato la vitalità dei lenticoli corneali estratti post-ReLEx SMILE, mostrando strutture di collagene ben conservate e ben allineate un mese dopo la crioconservazione (Mohamed-Noriega et al., 2011b) Zhang et al. (2021) hanno condotto il primo studio sugli esiti in pazienti con ipermetropia astigmatica trattati con SMILE combinato con l'inserimento di un lenticolo intrastromale. In questo studio, è stata eseguita una procedura SMILE con una miopia di -0,50D e astigmatismo nell'occhio con ipermetropia astigmatica.

Contemporaneamente, ai pazienti con un errore refrattivo miopico corrispondente al valore assoluto dell'ipermetropia residua è stata programmata una procedura SMILE di routine. Lo studio ha dimostrato che l'acuità visiva da vicino non corretta è migliorata significativamente da 0,49 a 0,08, e l'equivalente sferico è migliorato da +7,42D a -0,75D un anno dopo l'intervento rispetto ai valori preoperatori. Questi risultati indicano che la SMILE con l'inserimento di un lenticolo allogenico è stata efficace nel migliorare i risultati visivi per i pazienti con ipermetropia astigmatica (Zhang & Zhou, 2021).

### 3) Presbiopia

La presbiopia è una condizione tipica legata all'età, caratterizzata dalla progressiva riduzione della capacità di messa a fuoco dell'occhio. Questo porta a una situazione in cui, anche con una correzione per la visione a distanza, il punto di fuoco diventa insufficiente per una visione chiara a distanze ravvicinate, compromettendo la capacità di un individuo di soddisfare le proprie esigenze visive (Wolffsohn et al., 2023). La presbiopia, che si manifesta tipicamente dopo i 40 anni, è diventata una preoccupazione sanitaria globale con l'invecchiamento della popolazione. Gli approcci attuali per affrontare la presbiopia comprendono varie strategie come lenti per occhiali (inclusi monovisione, bifocali, trifocali o lenti a progressione), lenti a contatto (inclusi monovisione, multifocali o monovisione modificata), interventi chirurgici (lenti intraoculari, inlay corneali o chirurgia refrattiva laser) e trattamenti farmacologici (Wolffsohn & Davies, 2019). È stato riportato che i lenticoli ottenuti dalla chirurgia SMILE potrebbero essere utilizzati per il trattamento della presbiopia. Una tecnica innovativa, denominata PrEsbyopic Allogenic Refractive Lenticule (PEARL) inlay, prevede l'uso di un inlay corneale allogenico creato da un

lenticolo SMILE. In questo approccio, un lenticolo post-SMILE di spessore specifico (media: 61,5  $\mu\text{m}$ ) viene trephinato al centro con un diametro di 1 mm e impiantato nella cornea sotto un flap creato con laser a femtosecondi a una profondità di 120  $\mu\text{m}$ . Dopo la procedura, l'acuità visiva da vicino non corretta a 33 cm nell'occhio operato è migliorata da J8 a J2. Questo viene eseguito nell'occhio non dominante dei pazienti presbinti. Lo studio preliminare ha mostrato la sicurezza e l'efficacia dell'inlay corneale PEARL per la correzione della presbiopia. (Wolffsohn & Davies, 2019).

#### 4) Perforazione Corneale

Le ulcere e le perforazioni corneali sono frequentemente responsabili di una sostanziale riduzione dell'acuità visiva e, in alcuni casi, possono portare alla perdita della vista. Questa condizione rappresenta un'emergenza oculare potenzialmente minacciosa per la vista (Janson, 2013). (Fig.6) Le origini di questi problemi possono essere infettive, traumatiche o autoimmuni e, in alcuni casi, la causa esatta della disintegrazione del tessuto corneale rimane sconosciuta. La progressione inizia tipicamente con un difetto parziale dello spessore dell'epitelio corneale, avanzando verso l'invasione stromale e, infine, risultando in una perforazione a tutto spessore. È necessario un intervento urgente per coprire il

difetto, ripristinare l'integrità del bulbo oculare e prevenire l'infezione dei tessuti intraoculari (Jhanji et al., 2011). Gli approcci terapeutici attuali per le ulcere e le perforazioni corneali comprendono vari trattamenti temporanei, come il trapianto di membrana amniotica, colla tissutale, lembi congiuntivali o trapianto corneale (Chan et al., 2011; Khalifa et al., 2010; Ti et al., 2007) L'applicazione di lenticoli stromali estratti tramite la chirurgia SMILE con laser a femtosecondi è stata investigata come adiuvante chirurgico per sigillare le perforazioni corneali. Lenticoli con uno spessore centrale di 100  $\mu\text{m}$  o più sono stati fissati sui siti di perforazione corneale utilizzando punti di sutura interrotti in nylon 10-0 insieme a uno strato sovrastante di membrana amniotica. Durante il periodo di follow-up di un anno, non sono stati osservati segni di riperforazione o infezioni in nessun paziente. Inoltre, tre dei sette pazienti hanno riscontrato un miglioramento dell'acuità visiva corretta (Abd Elaziz et al., 2017). Un altro studio ha confermato che i lenticoli corneali possono servire come un'alternativa chirurgica sicura ed efficace per la chiusura delle perforazioni corneali. Questo approccio presenta una potenziale applicazione clinica come misura temporanea relativamente semplice e conveniente per migliorare la condizione della cornea, aprendo la strada a interventi definitivi successivi. In questo studio, è

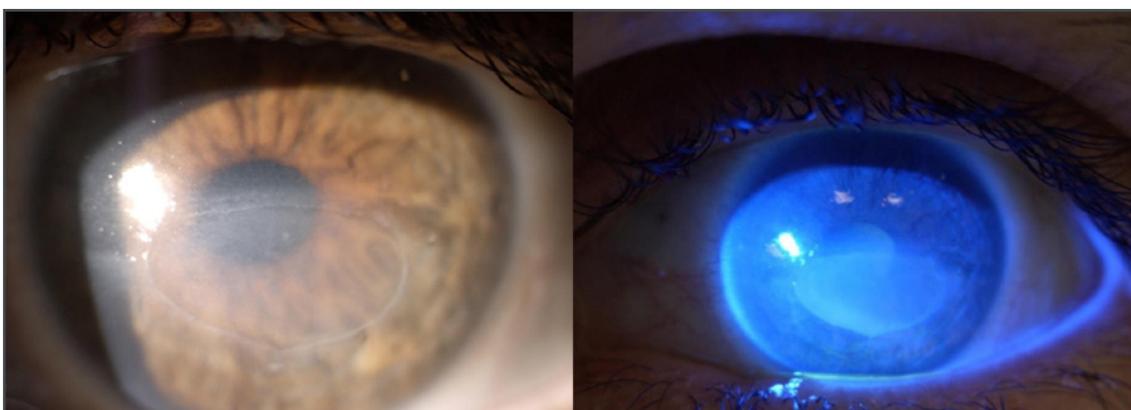


Figura 6 - Paziente con perforazione corneale, immagine dall'archivio Fondazione Banca degli Occhi del Veneto.

stata applicata la stessa tecnica, con lenticoli corneali fissati sui siti di perforazione corneale utilizzando punti di sutura interrotti in nylon 10-0 (Wu et al., 2015). I lenticoli stromali corneali ottenuti tramite estrazione del lenticolo con laser a femtosecondi hanno dimostrato di essere applicabili nel trattamento di perforazioni corneali di dimensioni superiori a 3 mm. Questi lenticoli, conservati in glicerolo a -80°C, presentano un diametro compreso tra 6,0 e 6,5 mm e uno spessore centrale di 300 a 400 µm. Utilizzati come terapia di emergenza, il loro impiego sottolinea l'importanza di avere lenticoli prontamente disponibili in paesi che affrontano una carenza di donatori di cornee. Questo approccio non solo risponde all'esigenza immediata di trattamento, ma evidenzia anche la praticità di utilizzare lenticoli come risorsa preziosa in regioni con accesso limitato a innesti corneali.

Uno studio clinico condotto su 22 pazienti con ulcere e perforazioni corneali ha dimostrato la sicurezza e l'efficacia della cheratoplastica tettonica con lenticolo intrastromale assistito da laser a femtosecondi (TEKIL). Dopo la procedura TEKIL, è stata raggiunta una completa integrità globale in tutti i casi. È importante sottolineare che non sono stati rilevati casi di rigetto immunitario o perforazione, evidenziando gli esiti positivi e i potenziali benefici della TEKIL come approccio terapeutico valido per le ulcerazioni e le perforazioni corneali (Jiang et al., 2016).

La cheratoplastica tettonica impiegando SMILE si è dimostrata una opzione praticabile anche nella popolazione pediatrica con blefarocongiuntivite. In entrambi i casi, il materiale viscoelastico è stato introdotto nella camera anteriore dal sito opposto alla perforazione per mantenere la profondità della camera anteriore. La procedura ha portato alla guarigione della perforazione corneale, al mantenimento dell'integrità del bulbo oculare e a risultati visivi favorevoli.

Durante i successivi esami di controllo, non sono stati rilevati segni di fusione dell'innesto, rigetto dell'innesto, neovascolarizzazione corneale o infezione nei pazienti (Pant et al., 2019). In uno studio ex-vivo, è stata testata la sicurezza e l'efficacia dei lenticoli stromali ottenuti da SMILE rispetto al trapianto di membrana amniotica per il trattamento delle ulcere corneali perforate. Lo studio ha incluso 40 occhi con perforazioni corneali di media grandezza. Una guarigione adeguata delle perforazioni corneali è stata osservata nel giro di poche settimane senza complicazioni significative. Il lenticolo stromale ottenuto dalla chirurgia SMILE ha dimostrato di essere più sicuro e con una guarigione più rapida rispetto a un innesto di membrana amniotica potenziato con plasma ricco di piastrine (Tawfeek et al., 2023).

## Conclusioni

Le evidenze raccolte finora indicano che la tecnica SMILE ha notevolmente migliorato la gestione di molteplici patologie corneali e mostra un grande potenziale per il progresso della chirurgia refrattiva. La sua bassa invasività e l'elevata precisione la rendono una valida alternativa alle terapie cliniche convenzionali, che spesso comportano rischi significativi e effetti collaterali per i pazienti.

In questo contesto, l'utilizzo dei lenticoli stromali post-SMILE potrebbe aprire nuove possibilità terapeutiche, rispondendo alla crescente necessità di tessuti corneali. Tuttavia, per affrontare efficacemente questa esigenza medica, è cruciale migliorare il sistema attuale di banca dei tessuti corneali. Ciò richiede lo sviluppo di un flusso di lavoro standardizzato che vada dalla donazione dei lenticoli alla loro distribuzione, garantendo così un riutilizzo e un riciclo più efficienti di questi preziosi tessuti.

Inoltre, la ricerca di metodi di conservazione

innovativi e più efficaci è essenziale per preservare le caratteristiche biomeccaniche e l'attività biologica dei lenticoli stromali post-SMILE. La corretta conservazione di questi lenticoli rappresenta una delle principali sfide per l'adozione su larga scala di queste tecniche in ambito clinico.

In sintesi, il futuro della SMILE e delle tecniche correlate dipenderà in larga misura dalla nostra capacità di ottimizzare la gestione e la conservazione dei lenticoli, aprendo la strada a nuove soluzioni terapeutiche che potrebbero rivoluzionare la cura delle malattie corneali.

## REFERENCES

1. Abd Elaziz, M. S., Zaky, A. G., & El Saebay Sarhan, A. R. (2017). Stromal lenticule transplantation for management of corneal perforations; one year results. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 255(6), 1179–1184. <https://doi.org/10.1007/s00417-017-3645-6>
2. Bandeira, F., Yam, G. H.-F., Liu, Y.-C., Devarajan, K., & Mehta, J. S. (2019). Three-Dimensional Neurite Characterization of Small Incision Lenticule Extraction Derived Lenticules. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 60(13), 4408. <https://doi.org/10.1167/iov.19-27566>
3. Barraquer, J. I. (1966). Modification of refraction by means of intracorneal inclusions. *International Ophthalmology Clinics*, 6(1), 53–78.
4. Brar, S., Ganesh, S., Sriganesh, S. S., & Bhavsar, H. (2022). Femtosecond Intrastromal Lenticule Implantation (FILI) for Management of Moderate to High Hyperopia: 5-Year Outcomes. *Journal of Refractive Surgery*, 38(6), 348–354. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20220503-01>
5. Bui, A. D., Truong, A., Pasricha, N., & Indaram, M. (2023). Keratoconus Diagnosis and Treatment: Recent Advances and Future Directions. *Clinical Ophthalmology*, Volume 17, 2705–2718. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S392665>
6. Chan, E., Shah, A. N., & O'Brart, D. P. S. (2011). "Swiss Roll" Amniotic Membrane Technique for the Management of Corneal Perforations. *Cornea*, 30(7), 838–841. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e31820ce80f>
7. Doane, J. F., Cauble, J. E., Rickstrew, J. J., & Tuckfield, J. Q. (2018). Small Incision Lenticule Extraction SMILE - The Future of Refractive Surgery is Here. *Missouri Medicine*, 115(1), 82–84.
8. Doroodgar, F., Jabbarvand, M., Niazi, S., Karimian, F., Niazi, F., Sanginabadi, A., Ghoreishi, M., Alinia, C., Hashemi, H., & Alió, J. L. (2020). Customized Stromal Lenticule Implantation for Keratoconus. *Journal of Refractive Surgery*, 36(12), 786–794. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20201005-01>
9. Ganesh, S., & Brar, S. (2015a). Femtosecond Intrastromal Lenticular Implantation Combined With Accelerated Collagen Cross-Linking for the Treatment of Keratoconus—Initial Clinical Result in 6 Eyes. *Cornea*, 34(10), 1331–1339. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000539>
10. Ganesh, S., & Brar, S. (2015b). Femtosecond Intrastromal Lenticular Implantation Combined With Accelerated Collagen Cross-Linking for the Treatment of Keratoconus—Initial Clinical Result in 6 Eyes. *Cornea*, 34(10), 1331–1339. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000539>
11. Ganesh, S., Brar, S., & Rao, P. A. (2014a). Cryopreservation of extracted corneal lenticules after small incision lenticule extraction for potential use in human subjects. *Cornea*, 33(12), 1355–1362. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000276>
12. Ganesh, S., Brar, S., & Rao, P. A. (2014b). Cryopreservation of Extracted Corneal Lenticules after Small Incision Lenticule Extraction for Potential Use in Human Subjects. *Cornea*, 33(12), 1355–1362. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000276>
13. Ganesh, S., Brar, S., & Rao, P. A. (2014c). Cryopreservation of Extracted Corneal Lenticules after Small Incision Lenticule Extraction for Potential Use in Human Subjects. *Cornea*, 33(12), 1355–1362. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000276>
14. Hashimoto, Y., Funamoto, S., Sasaki, S., Honda, T., Hattori, S., Nam, K., Kimura, T., Mochizuki, M., Fujisato, T., Kobayashi, H., & Kishida, A. (2010). Preparation and characterization of decellularized cornea using high-hydrostatic pressurization for corneal tissue engineering. *Biomaterials*, 31(14), 3941–3948. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.01.122>
15. Jacob, S., Kumar, D. A., Agarwal, A., Agarwal, A., Aravind, R., & Sajjimol, A. I. (2017). Preliminary Evidence of Successful Near Vision Enhancement With a New Technique: PrEsbyopic Allogenic Refractive Lenticule (PEARL) Corneal Inlay Using a SMILE Lenticule. *Journal of Refractive Surgery (Thorofare, N.J. : 1995)*, 33(4), 224–229. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20170111-03>
16. Jacob, S., Patel, S. R., Agarwal, A., Ramalingam, A., Sajjimol, A. I., & Raj, J. M. (2018). Corneal Allogenic Intrastromal Ring Segments (CAIRS) Combined With Corneal Cross-linking for Keratoconus. *Journal of Refractive Surgery*, 34(5), 296–303. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20180223-01>

17. Jadidi, K., & Mosavi, S. A. (2018). Keratoconus treatment using femtosecond-assisted intrastromal corneal graft (FAISCG) surgery: a case series. *International Medical Case Reports Journal*, Volume 11, 9–15. <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S152884>
18. Jafarinasab, M., & Hadi, Y. (2021). Femtosecond laser-assisted peripheral additive stromal keratoplasty for treatment of primary corneal ectasia: Preliminary outcomes. *Indian Journal of Ophthalmology*, 69(10), 2663. [https://doi.org/10.4103/ijo.IJO\\_3206\\_20](https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_3206_20)
19. Janson, B. (2013). Corneal Ulcers. In *Encyclopedia of Ophthalmology* (pp. 1–1). Springer Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-35951-4\\_722-1](https://doi.org/10.1007/978-3-642-35951-4_722-1)
20. Jhanji, V., Young, A. L., Mehta, J. S., Sharma, N., Agarwal, T., & Vajpayee, R. B. (2011). Management of Corneal Perforation. *Survey of Ophthalmology*, 56(6), 522–538. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2011.06.003>
21. Jiang, Y., Li, Y., Liu, X.-W., & Xu, J. (2016). A Novel Tectonic Keratoplasty with Femtosecond Laser Intrastromal Lenticule for Corneal Ulcer and Perforation. *Chinese Medical Journal*, 129(15), 1817–1821. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.186639>
22. Jin, H., He, M., Liu, H., Zhong, X., Wu, J., Liu, L., Ding, H., Zhang, C., & Zhong, X. (2019). Small-Incision Femtosecond Laser-Assisted Intracorneal Concave Lenticule Implantation in Patients With Keratoconus. *Cornea*, 38(4), 446–453. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001877>
23. Khalifa, Y. M., Bailony, M. R., Bloomer, M. M., Killingsworth, D., & Jeng, B. H. (2010). Management of Nontraumatic Corneal Perforation With Tectonic Drape Patch and Cyanoacrylate Glue. *Cornea*, 29(10), 1173–1175. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e3181d5d996>
24. Li, Q., Wang, H., Dai, Z., Cao, Y., & Jin, C. (2017). Preparation and Biomechanical Properties of an Acellular Porcine Corneal Stroma. *Cornea*, 36(11), 1343–1351. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001319>
25. Liu, R., Zhao, J., Xu, Y., Li, M., Niu, L., Liu, H., Sun, L., Chu, R., & Zhou, X. (2015). Femtosecond Laser-Assisted Corneal Small Incision Allogenic Intrastromal Lenticule Implantation in Monkeys: A Pilot Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 56(6), 3715. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-15296>
26. Majumdar, S., & Tripathy, K. (2024). Hyperopia.
27. Mastropasqua, L., & Nubile, M. (2017a). Corneal thickening and central flattening induced by femtosecond laser hyperopic-shaped intrastromal lenticule implantation. *International Ophthalmology*, 37(4), 893–904. <https://doi.org/10.1007/s10792-016-0349-6>
28. Mastropasqua, L., & Nubile, M. (2017b). Corneal thickening and central flattening induced by femtosecond laser hyperopic-shaped intrastromal lenticule implantation. *International Ophthalmology*, 37(4), 893–904. <https://doi.org/10.1007/s10792-016-0349-6>
29. Mastropasqua, L., Nubile, M., Acerra, G., Detta, N., Pelusi, L., Lanzini, M., Mattioli, S., Santalucia, M., Pietrangelo, L., Allegretti, M., Dua, H. S., Mehta, J. S., Pandolfi, A., & Mandatori, D. (2022). Bioengineered Human Stromal Lenticule for Recombinant Human Nerve Growth Factor Release: A Potential Biocompatible Ocular Drug Delivery System. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.887414>
30. Mastropasqua, L., Nubile, M., Salgari, N., & Mastropasqua, R. (2018). Femtosecond Laser-Assisted Stromal Lenticule Addition Keratoplasty for the Treatment of Advanced Keratoconus: A Preliminary Study. *Journal of Refractive Surgery*, 34(1), 36–44. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20171004-04>
31. Mimouni, M., Vainer, I., Shapira, Y., Levartovsky, S., Sela, T., Munzer, G., & Kaiserman, I. (2016). Factors Predicting the Need for Retreatment After Laser Refractive Surgery. *Cornea*, 35(5), 607–612. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000795>
32. Mohamed-Noriega, K., Toh, K.-P., Poh, R., Balehosur, D., Riau, A., Htoon, H. M., Peh, G. S. L., Chaurasia, S. S., Tan, D. T., & Mehta, J. S. (2011a). Cornea lenticule viability and structural integrity after refractive lenticule extraction (ReLEx) and cryopreservation. *Molecular Vision*, 17, 3437–3449.
33. Mohamed-Noriega, K., Toh, K.-P., Poh, R., Balehosur, D., Riau, A., Htoon, H. M., Peh, G. S. L., Chaurasia, S. S., Tan, D. T., & Mehta, J. S. (2011b). Cornea lenticule viability and structural integrity after refractive lenticule extraction (ReLEx) and cryopreservation. *Molecular Vision*, 17, 3437–3449.
34. Moshirfar, M., Somani, S. N., & Patel, B. C. (2024). Small Incision Lenticule Extraction.
35. Pant, O. P., Hao, J.-L., Zhou, D.-D., Pant, M., & Lu, C.-W. (2020). Tectonic keratoplasty using small incision lenticule extraction-extracted intrastromal lenticule for corneal lesions. *The Journal of International Medical Research*, 48(1), 300060519897668. <https://doi.org/10.1177/0300060519897668>
36. Pant, O. P., Hao, J., Zhou, D., & Lu, C. (2019). Tectonic keratoplasty using femtosecond laser lenticule in pediatric patients with corneal perforation secondary to blepharokeratoconjunctivitis: a case report and literature review. *Journal of International Medical Research*, 47(5), 2312–2320. <https://doi.org/10.1177/0300060519841163>

37. Pedrotti, E., Cozzini, T., Fasolo, A., Bonacci, E., Bonetto, J., Merz, T., Talli, P., & Marchini, G. (2019a). Small-incision lenticule addition in ex vivo model of ectatic human corneas. *International Ophthalmology*, 39(11), 2575–2581. <https://doi.org/10.1007/s10792-019-01106-8>
38. Pedrotti, E., Cozzini, T., Fasolo, A., Bonacci, E., Bonetto, J., Merz, T., Talli, P., & Marchini, G. (2019b). Small-incision lenticule addition in ex vivo model of ectatic human corneas. *International Ophthalmology*, 39(11), 2575–2581. <https://doi.org/10.1007/s10792-019-01106-8>
39. Pegg, D. E. (2007). *Principles of Cryopreservation* (pp. 39–57). [https://doi.org/10.1007/978-1-59745-362-2\\_3](https://doi.org/10.1007/978-1-59745-362-2_3)
40. Pradhan, K. R., Reinstein, D. Z., Carp, G. I., Archer, T. J., Gobbe, M., & Gurung, R. (2013). Femtosecond Laser-Assisted Keyhole Endokeratophakia: Correction of Hyperopia by Implantation of an Allogeneic Lenticule Obtained by SMILE From a Myopic Donor. *Journal of Refractive Surgery*, 29(11), 777–782. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20131021-07>
41. Reinstein, D. Z., Archer, T. J., & Gobbe, M. (2014). Small incision lenticule extraction (SMILE) history, fundamentals of a new refractive surgery technique and clinical outcomes. *Eye and Vision (London, England)*, 1, 3. <https://doi.org/10.1186/s40662-014-0003-1>
42. Riau, A. K., Liu, Y.-C., Yam, G. H. F., & Mehta, J. S. (2020). Stromal keratophakia: Corneal inlay implantation. *Progress in Retinal and Eye Research*, 75, 100780. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2019.100780>
43. Shang, Y., Li, Y., Wang, Z., Sun, X., & Zhang, F. (2021). Risk Evaluation of Human Corneal Stromal Lenticules From SMILE for Reuse. *Journal of Refractive Surgery*, 37(1), 32–40. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20201030-03>
44. Song, Y. J., Kim, S., & Yoon, G. J. (2018). Case series: Use of stromal lenticule as patch graft. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*, 12, 79–82. <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2018.09.009>
45. Sun, L., Yao, P., Li, M., Shen, Y., Zhao, J., & Zhou, X. (2015). The Safety and Predictability of Implanting Autologous Lenticule Obtained by SMILE for Hyperopia. *Journal of Refractive Surgery (Thorofare, N.J. : 1995)*, 31(6), 374–379. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20150521-03>
46. Sun, Y., Zhang, T., Zhou, Y., Liu, M., Zhou, Y., Yang, X., Weng, S., To, C., & Liu, Q. (2016). Reversible Femtosecond Laser-Assisted Endokeratophakia Using Cryopreserved Allogeneic Corneal Lenticule. *Journal of Refractive Surgery*, 32(8), 569–576. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20160523-02>
47. Tawfeek, M. M. M., Ahmed, H. M. A. H., Bor'i, A., & Rady, A. M. N. A. (2023). SMILE lenticule versus amniotic membrane graft (AMG) augmented with platelet-rich plasma (PRP) for the treatment of perforated corneal ulcer. *International Ophthalmology*, 43(7), 2341–2348. <https://doi.org/10.1007/s10792-023-02631-3>
48. Ti, S.-E., Scott, J. A., Janardhanan, P., & Tan, D. T. H. (2007). Therapeutic Keratoplasty for Advanced Suppurative Keratitis. *American Journal of Ophthalmology*, 143(5), 755-762.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.01.015>
49. Vanathi, M. (2024). Tissue addition keratoplasty in keratoconus: Trends and concerns. *Indian Journal of Ophthalmology*, 72(1), 1–2. [https://doi.org/10.4103/IJO.IJO\\_3157\\_23](https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_3157_23)
50. Wang, Y., & Ma, J. (2019). Future Developments in SMILE: Higher Degree of Myopia and Hyperopia. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, 8(5), 412–416. <https://doi.org/10.1097/01.APO.0000580128.27272.bb>
51. Wei, Q., Ding, H., Nie, K., Jin, H., Zhong, T., Yu, H., Yang, Z., Hu, S., He, L., & Zhong, X. (2022). Long-Term Clinical Outcomes of Small-Incision Femtosecond Laser-Assisted Intracorneal Concave Lenticule Implantation in Patients with Keratoconus. *Journal of Ophthalmology*, 2022, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2022/9774448>
52. Wolffsohn, J. S., & Davies, L. N. (2019). Presbyopia: Effectiveness of correction strategies. *Progress in Retinal and Eye Research*, 68, 124–143. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.09.004>
53. Wolffsohn, J. S., Davies, L. N., & Sheppard, A. L. (2023). New insights in presbyopia: impact of correction strategies. *BMJ Open Ophthalmology*, 8(1), e001122. <https://doi.org/10.1136/bmjophth-2022-001122>
54. Wu, F., Jin, X., Xu, Y., & Yang, Y. (2015). Treatment of Corneal Perforation With Lenticules From Small Incision Lenticule Extraction Surgery. *Cornea*, 34(6), 658–663. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000397>
55. Yang, H., Zhou, Y., Zhao, H., Xue, J., & Jiang, Q. (2020). Application of the SMILE-derived lenticule in therapeutic keratoplasty. *International Ophthalmology*, 40(3), 689–695. <https://doi.org/10.1007/s10792-019-01229-y>
56. Yu, N., Chen, S., Yang, X., Hou, X., Wan, L., Huang, Y., Qiu, J., Li, Y., Zheng, H., Wei, H., Zeng, C., Lei, L., Chen, P., Yang, Y., Quan, D., Zhuang, J., & Yu, K. (2022). Comparison of fresh and preserved decellularized human corneal lenticules in femtosecond laser-assisted intrastromal lamellar keratoplasty. *Acta Biomaterialia*, 150, 154–167. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.07.035>
57. Zeiss Surpasses 8 Million Eyes Treated with SMILE Worldwide. (n.d.). Retrieved July 16, 2024, from <https://eyewire.news/news/zeiss-surpasses-8-million-eyes-treated-with-smile-worldwide?c4src=article:infinite-scroll>
58. Zhang, J., & Zhou, Y. (2021). Small incision lenticule extraction (SMILE) combined with allogeneic intrastromal lenticule inlay for hyperopia with astigmatism. *PLOS ONE*, 16(9), e0257667. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257667>



Andrea Russo<sup>1-3</sup>, Massimo Di Pietro<sup>2</sup>, Emilio Malerba<sup>2</sup>, Federico Visalli<sup>3</sup>, Federico Fava<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Professore Ordinario in Oftalmologia presso l'Università di Catania

<sup>2</sup> Dirigente medico di primo livello presso il Policlinico G. Rodolico di Catania

<sup>3</sup> Clinica Oculistica Università di Catania



# Retinopatia del prematuro (ROP): fattori di rischio, diagnosi e trattamento. Uno studio retrospettivo

**Abstract:** La retinopatia del prematuro (ROP) è una rara patologia retinica che può svilupparsi nei bambini nati pretermine. Si tratta di una malattia che, nelle sue forme più gravi, se non diagnosticata e curata tempestivamente, può portare a danni permanenti e gravi fino al distacco retinico, con un importante danno visivo, fino alla cecità. L'attuale gestione delle ROP comprende, sulla base della localizzazione e stadiazione della patologia, l'osservazione, il trattamento laser, la crioterapia, il trattamento intravitreale con farmaci anti-VEGF e la vitrectomia.

**Keywords:** incidenza, fattori di rischio, patogenesi, classificazione (stadiazione e localizzazione), trattamento.

## 1. Introduzione

La retinopatia del prematuro (ROP) è una patologia vasoproliferativa della retina che interessa i neonati prematuri, ed è una delle principali cause di cecità infantile. La ROP si sviluppa a seguito di un'interruzione della normale vascolarizzazione retinica, innescata dall'iperossia e dall'immaturità retinica, e può portare alla formazione di tessuto fibrovascolare che, in alcuni casi, causa distacco di retina e conseguente perdita della vista.

Negli ultimi decenni, il miglioramento delle cure neonatali, in particolare l'uso di terapie intensive e ventilazione assistita, ha aumentato i tassi di sopravvivenza dei neonati prematuri. Tuttavia,

questi progressi hanno anche contribuito all'aumento dell'incidenza della ROP, poiché i neonati di età gestazionali estremamente basse che sopravvivono presentano un rischio più elevato di sviluppare questa patologia. Nei Paesi a medio reddito, come l'India e la Cina, dove la qualità delle cure neonatali sta migliorando rapidamente, si osserva un aumento significativo dei casi di ROP, mentre nei Paesi ad alto reddito l'incidenza di cecità da ROP è diminuita grazie a programmi di screening e trattamento effettuati in modo uniforme (1).

### 1.1. Cenni storici

La ROP è stata descritta per la prima volta nel

1940 come "fibroplasia retrolentale" a causa dell'aspetto bianco della pupilla. Il primo fautore della materia fu Terry T. che riportò il primo caso al mondo di questa patologia in un bambino che presentava leucocoria bilaterale secondaria ad una membrana biancastra vascolarizzata localizzata dietro il cristallino. Tale condizione venne inizialmente diagnosticata come retinoblastoma. Successivamente, tuttavia, si evidenziò una densa struttura fibrovascolare, inizialmente descritta come una variante della vascolarizzazione fetale persistente (PFV). Terry stesso coniò il termine di Fibroplasia Retrolentale (RLF) (2). Ulteriori studi condotti da Health lo portarono ad introdurre la definizione di Retinopatia della Prematurità per descrivere questa condizione. I primi casi a livello mondiale di questa patologia si verificarono negli anni '40 e '50, con l'implementazione dell'utilizzo dell'ossigenoterapia non monitorata per il trattamento dell'insufficienza respiratoria nei neonati nati prematuri. In quel periodo, la ROP è diventata la causa più comune di cecità infantile nei Paesi ad alto reddito (3). Nel 1956, il ruolo cruciale dell'ossigeno divenne evidente nello studio clinico randomizzato multicentrico di Kinsey, nel quale venne confermata la correlazione tra l'ossigenoterapia e l'insorgenza della retinopatia (6). Questo studio ha evidenziato un rischio triplicato di sviluppare ROP nei neonati che non presentavano malattie polmonari ma che avevano ricevuto una supplementazione di ossigeno superiore al 50% per 4 settimane (4).

Con l'avvento delle unità di terapia intensiva neonatale (NICU) all'inizio degli anni '70, si è verificata una seconda epidemia nei paesi ad alto reddito, per l'aumento della sopravvivenza dei neonati di bassa età gestazionale e di basso peso, ma l'incidenza della cecità da ROP è stata inferiore alle previsioni per il progressivo miglioramento della qualità dell'assistenza neonatale

e per l'introduzione della terapia ablativa della retina, prima con la crioterapia e poi con il laser (5-6).

Infine, negli ultimi decenni, con il miglioramento degli standard di vita e delle cure mediche nei Paesi a medio reddito, si è registrato un ulteriore aumento del tasso di sopravvivenza dei neonati prematuri.

### **1.2. Incidenza**

L'incidenza della ROP varia ampiamente tra i diversi Paesi ed è legata a diversi fattori, tra cui lo sviluppo socio-economico, la qualità e l'accessibilità delle strutture sanitarie. Nei Paesi a basso e medio reddito è attualmente in corso una "epidemia" di cecità correlata alla ROP. Nel nostro Paese circa 900 bambini ne sono affetti ogni anno (3).

### **1.3. Fattori di rischio**

Il fattore di rischio principale per lo sviluppo della retinopatia del prematuro (ROP) è rappresentato dal grado di prematurità del neonato, strettamente correlato al peso alla nascita.

Quanto minori sono il peso alla nascita e l'età gestazionale, tanto maggiore è il rischio di sviluppare questa patologia. In particolare, i neonati con un peso inferiore ai 1500 grammi e quelli nati prima della 31<sup>a</sup> settimana di gestazione presentano il rischio più elevato.

Oltre alla prematurità, vi sono diversi fattori postnatali che possono contribuire all'insorgenza della ROP, tra cui: Ossigenoterapia prolungata (7), che può indurre danni ai vasi retinici immaturi a causa di fluttuazioni dei livelli di ossigeno; Emorragia intraventricolare, che è associata a un'aumentata incidenza di complicanze retiniche; Apnea e la conseguente necessità di supporto ventilatorio; Ventilazione meccanica, specialmente se prolungata; Sepsi neonatale, che aumenta lo stress ossidativo e infiammatorio

sistemico; Enterocolite necrotizzante, che è spesso un indicatore di fragilità generale del neonato; Terapia con surfattante, usata per migliorare la funzione polmonare nei prematuri, ma che può avere effetti sistemici indiretti sulla vascolarizzazione retinica; Idrocefalo, che può associarsi a un aumentato rischio di complicanze neurologiche e retiniche; Anemia e trombocitopenia, che compromettono l'ossigenazione e la riparazione tissutale; Somministrazione di emoderivati e trasfusioni, in caso di gravi anemie del neonato; Crescita ponderale postnatale inadeguata, e in particolare un aumento di peso inferiore al 50% nelle prime sei settimane di vita è stato identificato come un indicatore prognostico negativo per lo sviluppo di ROP grave (8-11). Tutti questi fattori contribuiscono in vario grado all'alterazione della regolazione vascolare retinica, favorendo la comparsa di neovascolarizzazione patologica tipica della ROP.

#### **1.4. Patogenesi**

La ROP è una malattia che colpisce i vasi sanguigni retinici in via di sviluppo ed è determinata fondamentalmente da due condizioni: da una parte è secondaria a vascolarizzazione retinica incompleta e dall'altra all'esposizione prolungata ad alte concentrazioni di ossigeno nelle unità di terapia intensiva. Per comprendere i meccanismi fisiopatologici della ROP, bisogna tracciare lo sviluppo fisiologico prenatale della vascolarizzazione retinica. Flynn et al. hanno descritto due fasi nello sviluppo vascolare retinico (12). La prima fase, definita vasculogenesi, inizia intorno alla 14a settimana di gestazione e termina alla 21a settimana di gestazione. In questa fase, gli elementi cellulari detti "precursori vascolari" (VPC), che emergono dal nervo ottico e si distribuiscono centrifugamente, sono responsabili della formazione del plesso centrale superficiale, che comprende le quattro arcate

principali della retina. La fase successiva, definita angiogenesi, è caratterizzata dalla presenza di cellule endoteliali che, dividendosi da vasi preesistenti, daranno origine a nuovi vasi. Tale fenomeno è responsabile dell'aumento della densità capillare della retina centrale e della formazione dei vasi periferici del plesso superficiale e del plesso capillare profondo (12). Pertanto, dal processo di vasculogenesi si vengono a creare de novo le arcate principali, mentre dal processo di angiogenesi deriva il completamento della formazione di tutti i restanti vasi retinici. Pertanto esiste un differente timing dell'inizio della vascolarizzazione delle differenti zone retiniche e del suo completamento che per la retina nasale avviene entro l'ottavo mese di gestazione mentre per la retina temporale intorno al nono mese. Un neonato prematuro presenta, dunque, una incompleta vascolarizzazione della retina periferica secondaria al grado di prematurità. Il fenomeno dell'angiogenesi è indotto da un livello transitorio ma fisiologico di ipossia conseguente all'aumento dell'attività metabolica dei neuroni retinici che, durante la loro differenziazione, diventano metabolicamente attivi. Questo processo porta all'up-regulation dell'hypoxiainducible factor-1 (HIF-1), che a sua volta induce l'up-regulation dell'espressione del VEGF. Questa condizione cambia nel momento esatto in cui il bambino nasce prematuro, quando si passa da uno stato di ipossia ad uno di iperossia conseguente all'ossigeno atmosferico e/o supplementare. L'iperossia determina un ritardo nella vascolarizzazione retinica ed i vasi retinici in via di sviluppo, in particolare i capillari, subiscono una vasocostrizione riflessa seguita da vaso-obliterazione che determina il cosiddetto Stadio 1 della ROP. Lo Stadio 2 della ROP invece si verifica quando il fenomeno angiogenico diventa patologico, la retina avascolare periferica subisce un danno ipossico;

pertanto si verifica un aumento del rilascio di fattori angiogenici come il VEGF nel corpo vitreo, stimolato anche dall'aumento dell'IGF-1 e i vasi sanguigni crescono in modo anomalo all'esterno della retina in prossimità del vitreo (13). Questa formazione di neovasi può determinare la realizzazione degli stadi successivi 3-4-5 se non vengono effettuate delle terapie adeguate e con il corretto timing.

### 1.5. Classificazione della ROP

La ROP viene classificata secondo la Classificazione Internazionale ICROP3 (Tab. 1.1) in base alla localizzazione (zone), alla gravità (Stadio), all'estensione circonferenziale e alla presenza o assenza di malattia plus (14).

Tale classificazione suddivide la ROP in cinque stadi (1-5) ed utile nel determinare il corretto follow-up in questi neonati.

#### 1.5.1. Localizzazione della malattia

La retinopatia del prematuro (ROP) è classificata in base a diverse zone e stadi di malattia. Le

zone della ROP sono III e si riferiscono a specifiche regioni concentriche della retina, con il nervo ottico localizzato al centro. Tale classificazione è essenziale per poter determinare la gravità della patologia e le conseguenti indicazioni al trattamento.

La zona I (centro della retina), consiste nell'area circolare più interna della retina. Comprende un cerchio il cui raggio si estende dal centro del disco ottico al doppio della distanza tra il centro del disco ottico e il centro della macula. Tale zona coinvolge il polo posteriore della retina, di conseguenza quando la ROP si sviluppa in tale zona è considerata particolarmente aggressiva. La zona II (medio-periferica) si estende invece da una linea immaginaria centrifuga che parte dal bordo della zona I e passa per il margine nasale dell'ora serrata (ore 3 nell'occhio destro e ore 9 nell'occhio sinistro). La zona II comprende gran parte della retina medio-periferica e rappresenta una regione in cui la ROP è sicuramente meno grave rispetto alla Zona I, ma che comunque può avere un impatto sulla visione.

**TABELLA 1.1 - LA CLASSIFICAZIONE ICROP3 DELLA ROP**

<b>Fasi della ROP</b>
Stadio 1- Linea di demarcazione piatta grigio-bianca alla giunzione tra retina vascolare e avascolare.
Stadio 2 - Cresta elevata alla giunzione tra retina vascolare e avascolare.
Stadio 3 -Cresta con proliferazione fibrovascolare extraretinica.
Stadio 4 - Distacco retinico subtotale che non coinvolge la fovea (Stadio 4A) o che coinvolge la fovea (Stadio 4B).
Stadio 5 - Distacco totale della retina (imbuto aperto o imbuto chiuso)
<b>Zone di ROP</b>
Zona I- Area all'interno di un cerchio con raggio pari al doppio della distanza dal disco ottico alla fovea che confina con la Zona II posteriore.
Zona II- Area che si estende dal confine della zona I all'ora serrata nasale.
Zona III - Mezzaluna residua di retina temporale oltre la zona II.
Estensione: L'estensione della malattia è indicata dal numero di settori di 30 gradi (ore di orologio) interessati dalla retinopatia.

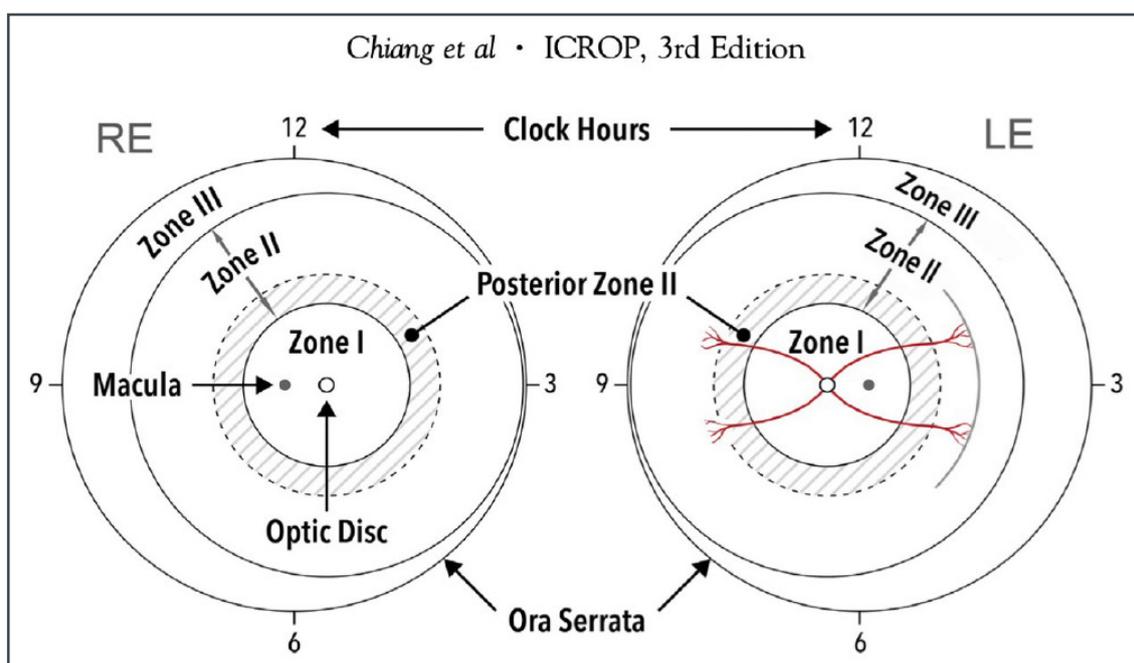


Figura 2.1 - Schema della retina dell'occhio destro e dell'occhio sinistro che mostra i confini delle zone e le ore d'orologio utilizzate per descrivere la localizzazione e l'estensione della retinopatia della prematurità (15).

Viene introdotta inoltre la zona II posteriore come l'anello concentrico, corrispondente in superficie approssimativamente al terzo più interno della zona II, subito a contatto con la zona I.

Zona III (estrema periferia) consiste nella parte più periferica della retina, una regione a forma di mezzaluna che si trova anteriormente alla zona II. La comparsa della ROP in questa zona è generalmente meno grave rispetto alle zone più centrali.

Se è presente in un'area della malattia una digitazione che si porta verso una zona più centrale, il cosiddetto "notch", bisogna specificarlo nella descrizione del quadro clinico perché è un elemento diagnostico che aumenta la gravità della malattia.

### 1.5.2. Estensione della malattia

L'estensione della malattia nella ROP viene determinata valutando il grado di coinvolgimento retinico in termini di estensione circonferenziale. L'estensione è misurata in "ore" di orologio o

come settori di 30°. In particolare, l'estensione della ROP è descritta come il numero di "ore" in cui è presente la retinopatia. Ogni occhio è quindi considerato come un quadrante di un orologio. La posizione delle ore 3 è nasale nell'occhio destro e temporale nell'occhio sinistro, mentre la posizione delle ore 9 è temporale nell'occhio destro e nasale nell'occhio sinistro. L'estensione della malattia può essere molto differente, potendo essere limitato, e quindi coinvolgere 1-2 ore o essere diffuso potendo coinvolgere tutte e 12 le ore.

L'estensione della ROP in ore permette quindi di descrivere la superficie retinica affetta dalla malattia. Una particolare attenzione, infine, va posta nei riguardi della "Plus Disease" che è rappresentata da una tortuosità dei vasi retinici che può presentarsi nei differenti stadi della ROP con differente e variabile gravità. Tale condizione, ha assunto una progressiva importanza clinico-terapeutica in quanto rappresenta un criterio importante per porre indicazione ai trattamenti laser e/o Anti-VEGF (15).

### 1.5.3. Stadiazione della malattia

- **Stadio 1:** Linea di demarcazione. Il primo segno clinico di ROP è la presenza di una linea di demarcazione, ovvero una struttura sottile ma definita, non sollevata sul piano retinico, che separa la retina vascolarizzata posteriormente da quella non vascolarizzata anteriormente (Figura 2.2). Questa linea è piatta e appare generalmente di colore biancastro o grigiastro. In questo Stadio generalmente non è presente un sollevamento della retina. Tuttavia è possibile osservare ramificazioni o arcate anomale dei vasi che portano alla formazione di questa linea di demarcazione.
- **Stadio 2:** Cresta intraretinica. La presenza della cresta è il segno distintivo della ROP Stadio 2 (Figura 2.3).

Rappresenta l'evoluzione della linea di demarcazione, che si solleva dalla superficie retinica. La cresta, di colorito bianco, è più marcata e sollevata sul piano retinico e facilmente distinguibile dalla linea piatta dello Stadio I.

- **Stadio 3:** Proliferazione fibrovascolare extraretinica. In questo Stadio la cresta si accompagna alla presenza di una proliferazione anomala dei vasi sanguigni che si estendono nello spazio extraretinico, ovvero verso il vitreo. Questo tessuto proliferante extraretinico è in continuità con l'aspetto posteriore della cresta, determinando un aspetto sempre più irregolare man mano che la proliferazione diventa estesa. La proliferazione di questi vasi sanguigni porta alla formazione di tessuto fibrovascolare che aumenta il rischio

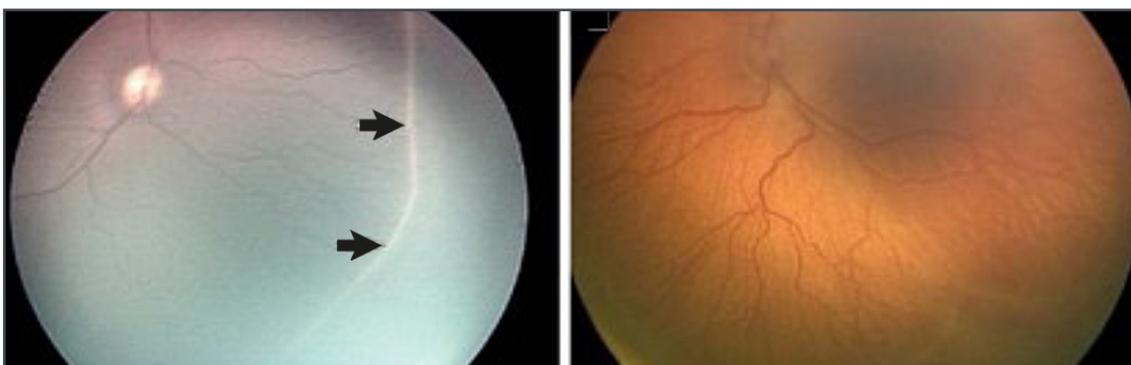


Figura 2.2 - Fotografia del fundus per illustrare la linea di demarcazione dello Stadio 1.

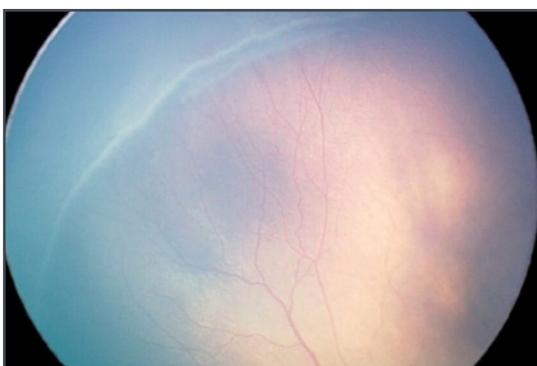


Figura 2.3 - Fotografia del fondo che mostra una ROP di Stadio 2.



Figura 2.4 - ROP allo Stadio 3. Da Clinica Oculistica Università di Catania.

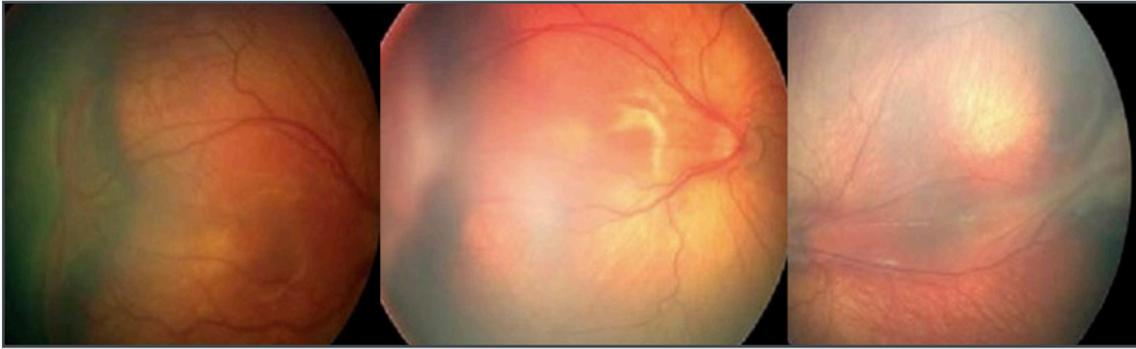


Figura 2.5 - Esempi di Stadi 4 A e B della ROP.

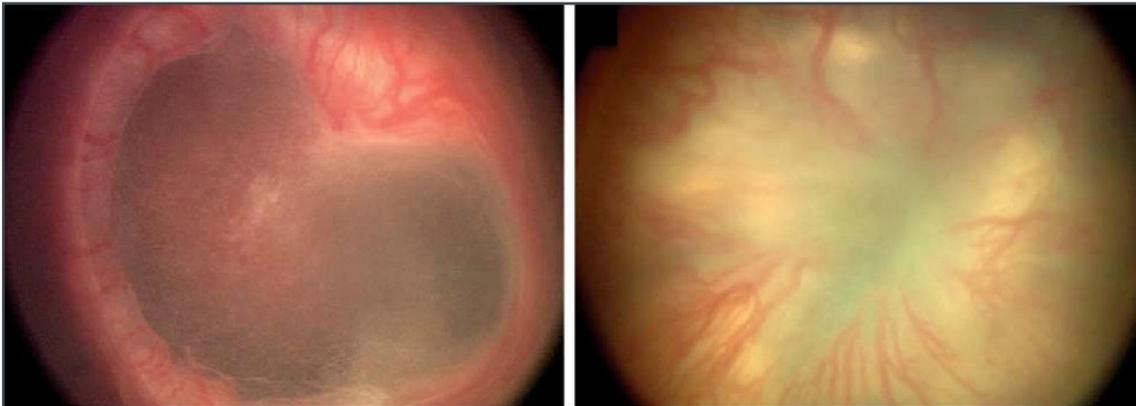


Figura 2.6 - ROP Stadio 5.

di contrazione e conseguente trazione sulla retina. Le lesioni di Stadio 3 possono essere suddivise in lieve, moderate o gravi a seconda dell'estensione del tessuto fibrovascolare extraretinico che infiltra il vitreo.

- **Stadio 4:** distacco parziale della retina. In questo Stadio, la trazione esercitata dai vasi fibrovascolari anomali porta al distacco parziale della retina. Il distacco può essere suddiviso in Stadio 4A extrafoveali, in cui il distacco è parziale e non coinvolge la macula e Stadio 4B foveali, in cui il distacco è sempre parziale ma coinvolge la macula (Figura 2.5). L'estensione del distacco dipende dal numero di ore di orologio di trazione fibrovascolare e dal loro grado di contrazione. In genere, il distacco di retina ha origine nel punto di aderenza della membrana fibrovascolare alla retina vascolarizzata.

- **Stadio 5:** distacco totale della retina. In questo Stadio terminale, si verifica il distacco che è generalmente trazionale. Di solito i distacchi presenti in questo Stadio sono a forma di imbuto.

Oggi, lo Stadio 5 è diviso in 3 differenti sottocategorie: Stadio 5A, in cui il disco ottico è visibile mediante oftalmoscopia (ciò suggerisce una condizione di distacco a imbuto aperto); Stadio 5B, in cui il disco ottico non è visibile (secondario al distacco ad imbuto chiuso); Stadio 5C, in cui le caratteristiche presenti dello stadio 5B sono accompagnate da anomalie del segmento anteriore (ad esempio, spostamento anteriore della camera anteriore, adesione superficiale della camera, adesione iridocapsulare, adesione capsula-endoteliale con opacizzazione della corneale centrale o una loro combinazione) (15).

## 1.6. Screening della ROP nei neonati prematuri

Lo screening per la retinopatia del prematuro (ROP) rappresenta un passaggio cruciale nella gestione dei neonati prematuri, poiché consente di identificare precocemente la malattia e prevenire complicanze gravi, inclusa la cecità permanente. L'obiettivo principale dello screening è individuare i neonati a rischio e monitorare attentamente l'evoluzione della ROP attraverso esami regolari, garantendo così un intervento tempestivo qualora necessario.

È essenziale che tutti i neonati a rischio siano sottoposti a uno screening accurato e tempestivo, poiché la ROP, se non diagnosticata o diagnosticata tardivamente, può progredire verso stadi avanzati e irreversibili, con prognosi visiva scarsa o nulla (17).

I neonati che devono essere sottoposti a screening sono:

- Tutti i neonati con peso alla nascita  $\leq 1500$  g o con un'età gestazionale pari o inferiore a 30 settimane
- Neonati selezionati con peso alla nascita compreso tra 1500 e 2000 g o con un'età gestazionale  $>30$  settimane ma che sono considerati a rischio dal pediatra o dal neonatologo curante. In questi casi, fattori clinici aggiuntivi come instabilità respiratoria, sepsi, e necessità prolungata di supporto ventilatorio possono aumentare il rischio di ROP.
- Neonati che hanno ricevuto ossigenoterapia prolungata o senza monitoraggio adeguato della saturazione di ossigeno (17).

Le linee guida raccomandano di iniziare lo screening tra la quarta e la sesta settimana di vita postnatale, indipendentemente dall'età gestazionale. Tuttavia, nei neonati estremamente prematuri (nati prima delle 28 settimane di gestazione), il primo esame potrebbe essere

anticipato per intercettare i primi segni della malattia. Lo screening, condotto generalmente attraverso l'esame del fondo oculare in midriasi massimale con oftalmoscopio indiretto ed indentazione sclerale, è una misura preventiva essenziale per ridurre il rischio di cecità e migliorare la prognosi visiva nei neonati prematuri. Sulla base delle conclusioni tratte dall'esame del fondo oculare e in conformità con la classificazione ICROP3, si raccomandano visite di controllo secondo il seguente calendario:

### Follow-up di una settimana o meno

- ROP Stadio 1-2 in Zona I
- ROP Stadio 3, ROP in Zona II
- Sospetta presenza di A-ROP; ROP di Stadio 3, la zona I richiede un trattamento, non l'osservazione.



Figura 2.7 - Phoenix. Da Clinica Oculistica Università di Catania.



Figura 2.8 - ROP zona II-III Stadio 3. Dalla Clinica oculistica dell'Università di Catania.

#### Follow-up di una o due settimane

- Vascolarizzazione immatura in zona I no ROP
- ROP Stadio 2 in Zona II
- ROP che regredisce in Zona I

#### Follow-up di due settimane

- ROP di Stadio 1 in Zona II;
- ROP che regredisce in Zona II

#### Follow-up di due o tre settimane

- Vascolarizzazione immatura in Zona II, no ROP
- ROP in Stadio 1 o 2 Zona III
- ROP che regredisce in Zona III (17).

Lo screening della ROP deve essere eseguito da un oculista esperto, dopo aver ottenuto un'adeguata midriasi pupillare per consentire una visione ottimale della periferia retinica. L'esame del fondo oculare viene realizzato mediante oftalmoscopia binoculare indiretta, che, grazie all'utilizzo di una lente collettrice da 20 o 28 diottrie e un indentatore sclerale, permette di visualizzare in modo dettagliato la periferia della retina, dove la ROP tende a svilupparsi inizialmente.

Un altro strumento fondamentale per la diagnosi e il follow-up della ROP è la valutazione del fundus con camera ad ampio campo, un sistema

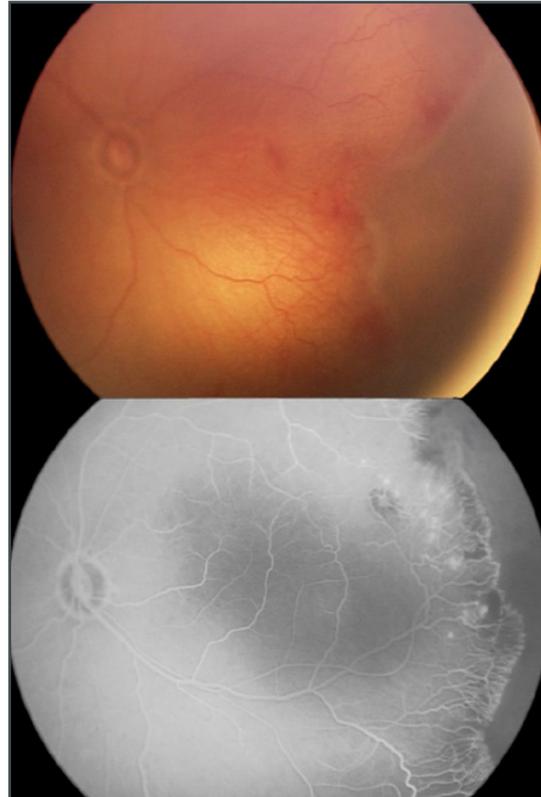


Figura 2.9 - ROP zona II-III Stadio 3. (1) Foto senza mezzo di contrasto; (2) Foto dopo l'iniezione di mezzo di contrasto. Dalla Clinica oculistica dell'Università di Catania.

che consente di acquisire immagini retiniche dettagliate nei neonati facilitando il monitoraggio della progressione della malattia (Fig.2.7). Questo strumento è particolarmente utile perché permette di visualizzare ampie aree della retina, migliorando la capacità diagnostica rispetto alle tecniche tradizionali come l'oftalmoscopia indiretta con indentazione sclerale (21-22). Infine, un'altra tecnica diagnostica di rilievo è la fluorangiografia retinica, utilizzata per valutare in dettaglio la vascolarizzazione retinica e la progressione della ROP (18). Questa metodica è particolarmente utile per determinare il momento più opportuno per intervenire e scegliere il tipo di trattamento più appropriato, come la fotocoagulazione laser o l'iniezione di anti-VEGF.

## 2. Trattamento della ROP

Il trattamento della retinopatia del prematuro

(ROP) si basa su diverse opzioni terapeutiche, tra cui la fotocoagulazione laser (FC laser), la crioterapia, gli anti-VEGF e, nei casi più avanzati, la vitrectomia. L'obiettivo primario comune di questi interventi è prevenire la progressione della malattia e le sue complicanze, come il distacco della retina, che può portare a cecità permanente.

### **Raccomandazioni per il trattamento laser (Studio ETROP)**

- Zona I, Stadio 1,2 o 3 ROP con Plus
- Zona I, Stadio 3 ROP senza Plus
- Zona II, Stadio 2 o 3 ROP con plus
- Aggressive ROP (AROP) in qualsiasi zona

La Fotocoagulazione Laser consiste nella coagulazione della porzione avascolare della retina, che è responsabile del rilascio di fattori angiogenici, come il VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Questo processo riduce la crescita anomala dei vasi sanguigni e la possibilità di evoluzione della malattia fino al distacco di retina. Il laser viene effettuato principalmente nella zona 1 o zona 2 in presenza di ROP di Stadio 3 o superiore, con malattia plus.

Due studi hanno costituito il punto di riferimento per la definizione dei protocolli di trattamento della ROP. Si tratta degli studi Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group

(CRYO-ROP) e Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (ETROP) (23-24). Studi clinici come ETROP hanno dimostrato che il trattamento precoce con laser riduce significativamente il rischio di esiti visivi sfavorevoli. Il trattamento con laser è generalmente preferito per la sua efficacia a lungo termine e per la ridotta incidenza di complicanze sistemiche rispetto agli agenti anti-VEGF. Tuttavia, presenta alcuni svantaggi, come la maggiore incidenza di miopia e la limitazione del campo visivo periferico a causa della ablazione della retina avascolare. La crioterapia è stato il primo trattamento a dimostrare la sua efficacia nella gestione della ROP (23), come evidenziato dallo studio Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (CRYO-ROP). Questo trattamento utilizza temperature estremamente basse per distruggere la retina avascolare, arrestando la progressione della malattia. Il CRYO-ROP raccomandava l'uso della crioterapia per la ROP di Stadio 3 nelle zone retiniche più centrali (zona I o zona II) quando era presente malattia plus. Sebbene efficace, la crioterapia ha oggi lasciato spazio al trattamento laser, che è meno invasivo e associato a una ridotta incidenza di complicanze postoperatorie.

Negli ultimi anni, l'uso di farmaci anti-VEGF ha acquisito sempre maggiore importanza nel trattamento della ROP, specialmente nei casi in cui



Figura 2.10 - ROP in esiti di trattamento laser.

la fotocoagulazione laser non è praticabile o in combinazione con questa (26). Gli anti-VEGF, come il bevacizumab (Avastin), il ranibizumab (Lucentis) e l'aflibercept (VEGF Trap-Eye), agiscono bloccando l'attività del VEGF, prevenendo così la neovascolarizzazione anomala che caratterizza la ROP (26-29). Questi sono anticorpi monoclonali che agiscono legandosi al fattore VEGF, impedendo così la sua interazione con i recettori endoteliali (30). Studi come il BEAT-ROP (Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity) hanno dimostrato che l'iniezione intravitreale di bevacizumab può essere un'opzione efficace, in particolare nei neonati con ROP nella zona I, dove il laser potrebbe causare danni significativi alla retina centrale. Rispetto al laser, gli anti-VEGF mostrano un'azione più rapida (entro 24-48 ore) e preservano la visione periferica, ma il loro uso richiede un monitoraggio a lungo termine per il rischio di

ricidiva, e gli effetti sistemici a lungo termine non sono ancora completamente compresi.

I farmaci Anti-VEGF possono essere utilizzati come trattamento isolato o essere supportati dalla terapia laser in caso di mancata o incompleta regressione della ROP (31-32). In genere, la ROP regredisce rapidamente dopo la somministrazione di agenti anti-VEGF, entro 24-48 ore, a differenza del trattamento laser, che di solito richiede 1-2 settimane. Tuttavia, mentre nel caso del laser trattamento, se eseguito correttamente, una volta che gli spot laser si sono pigmentati, la prognosi della malattia è favorevole, per il trattamento con anti-VEGF è necessario un follow up di almeno 12 mesi per essere certi che non si verificano riattivazioni della malattia. Per gli stadi avanzati della ROP (stadi 4A, 4B e 5), il trattamento di elezione è la vitrectomia, una procedura chirurgica volta a rimuovere le trazioni vitreo-retiniche e a riaccollare la retina.

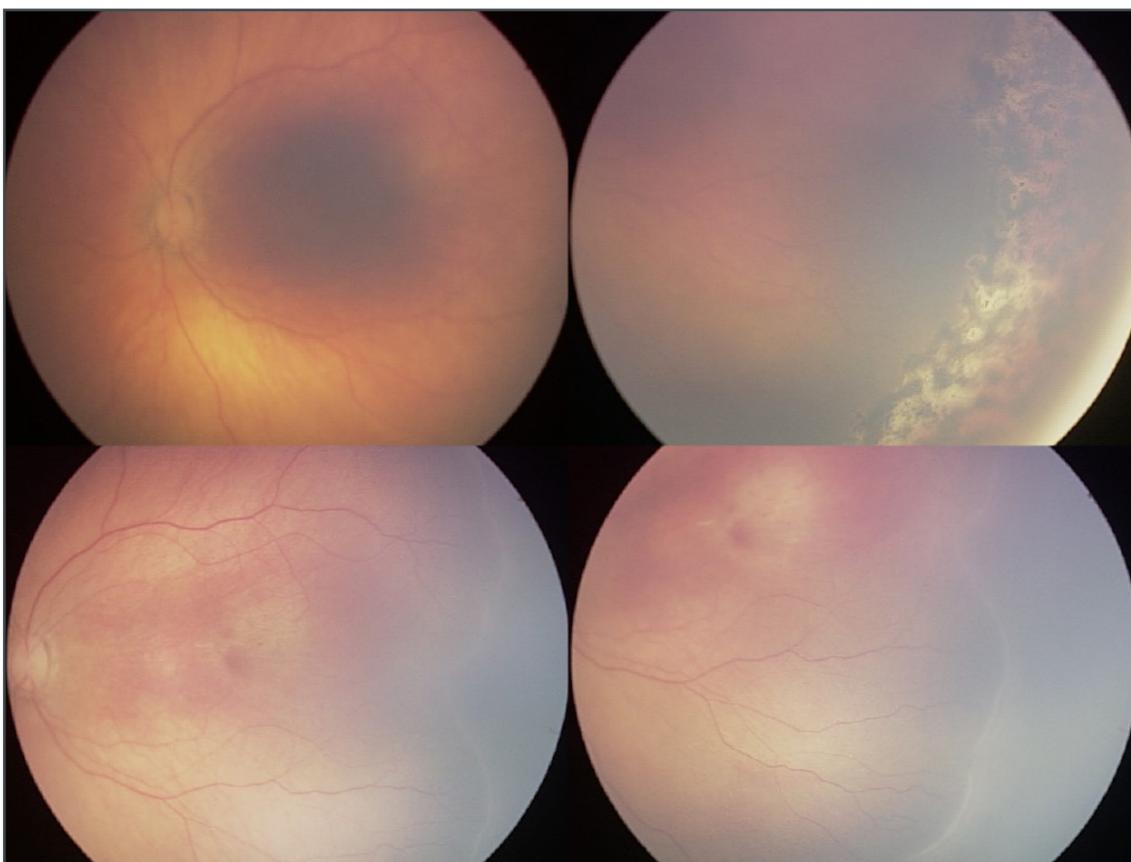


Figura 2.11 - ROP in esiti di trattamento laser.

Il successo della vitrectomia negli stadi avanzati è definito non solo dai risultati anatomici, ma anche dai risultati funzionali. Gli studi hanno indicato che la vitrectomia produce risultati migliori se eseguita in una fase precoce (Stadio 4 A,B). La vitrectomia può essere eseguita con o senza lensectomia (rimozione del cristallino) a seconda dello Stadio della malattia (20). Nello Stadio 4A, si preferisce generalmente la vitrectomia con risparmio della lente (LSV), per evitare l'afachia e consentire un miglior sviluppo visivo. Nello Stadio 5, la vitrectomia con lensectomia (LV) è spesso necessaria, poiché il distacco retinico completo richiede un accesso chirurgico più ampio (20).

Il successo della vitrectomia viene valutato in termini di riaccollamento retinico e risultati funzionali. Il riaccollamento completo con una macula non distorta o minimamente distorta è considerato il miglior risultato per lo Stadio 4A, mentre nello Stadio 4B si considera un buon risultato anatomico un riaccollamento parziale della retina, purché includa l'area maculare. Nello Stadio 5, il riaccollamento anche parziale del polo posteriore rappresenta un successo significativo, sebbene il recupero visivo sia limitato (20).

La decisione di eseguire una vitrectomia è spesso influenzata dalla presentazione clinica del paziente, poiché la mancanza di trattamenti precedenti, come il laser, e la configurazione a imbuto stretto sono fattori prognostici sfavorevoli per il successo chirurgico (33-34).

### **3. Studio ROP Catania**

Presso la nostra Clinica è stato recentemente eseguito uno studio clinico che aveva come scopo quello di valutare, su una casistica molto ampia, l'incidenza della ROP e i fattori di rischio correlati al suo sviluppo. Sono stati inclusi tutti i neonati prematuri ricoverati presso

l'Unità di Terapia Intensiva Neonatale (UTIN) del Policlinico di Catania dal 6 ottobre 2018 al 24 maggio 2023. Per l'analisi dei fattori di rischio, sono stati considerati i seguenti parametri materni: parto cesareo (CD) e rottura prematura delle membrane (PROM). Tra i parametri infantili, sono stati valutati l'anemia (A), l'età alla diagnosi (AD), la ventilazione assistita (AV), la durata della ventilazione assistita (AVD), la displasia broncopolmonare (BPD), il peso alla nascita (BW), la somministrazione di eritropoietina (EPO), sesso (G), età gestazionale (GA), emorragia intraventricolare (IVH), enterocolite necrotizzante (NEC), dotto arterioso pervio (PDA), sindrome da distress respiratorio (RDS), sepsi (S), trasfusione (T) e parto multiplo (MB). Dalle cartelle cliniche sono stati ricavati i seguenti parametri: età alla prima visita, dati oftalmologici di tutte le visite, presenza e gravità della ROP, sono stati valutati l'incidenza della ROP e i fattori di rischio correlati al suo sviluppo. Sono stati inclusi nello studio 879 neonati; la ROP è stata rilevata in 77 pazienti (8,76%), di cui: 23 (29,87%) Stadio 1, 46 (59,74%) Stadio 2, 8 (10,39) Stadio 3. Di questi 77 pazienti con ROP: 63 hanno ricevuto un trattamento laser (81,8%), 13 (16,8%) un trattamento con ranibizumab; 6 sono stati sottoposti a entrambi i trattamenti. Le visite sono state eseguite da due oculisti pediatrici esperti, hanno eseguito l'esame oftalmico in midriasi mediante somministrazione topica di tropicamide 0,5% + fenilefrina 0,5% diluita al 50%, utilizzando un oftalmoscopio binoculare indiretto, una lente da 28 diottrie, un forcipe neonatale e un uncino per l'indentazione sclerale. La prima visita viene solitamente effettuata a 4 settimane dalla nascita, o a 3 settimane nei neonati con un'età gestazionale inferiore a 30 settimane e/o un peso alla nascita inferiore a 1.500 grammi. In conformità con le linee guida dell'American Academy of Ophthalmology (AAO),

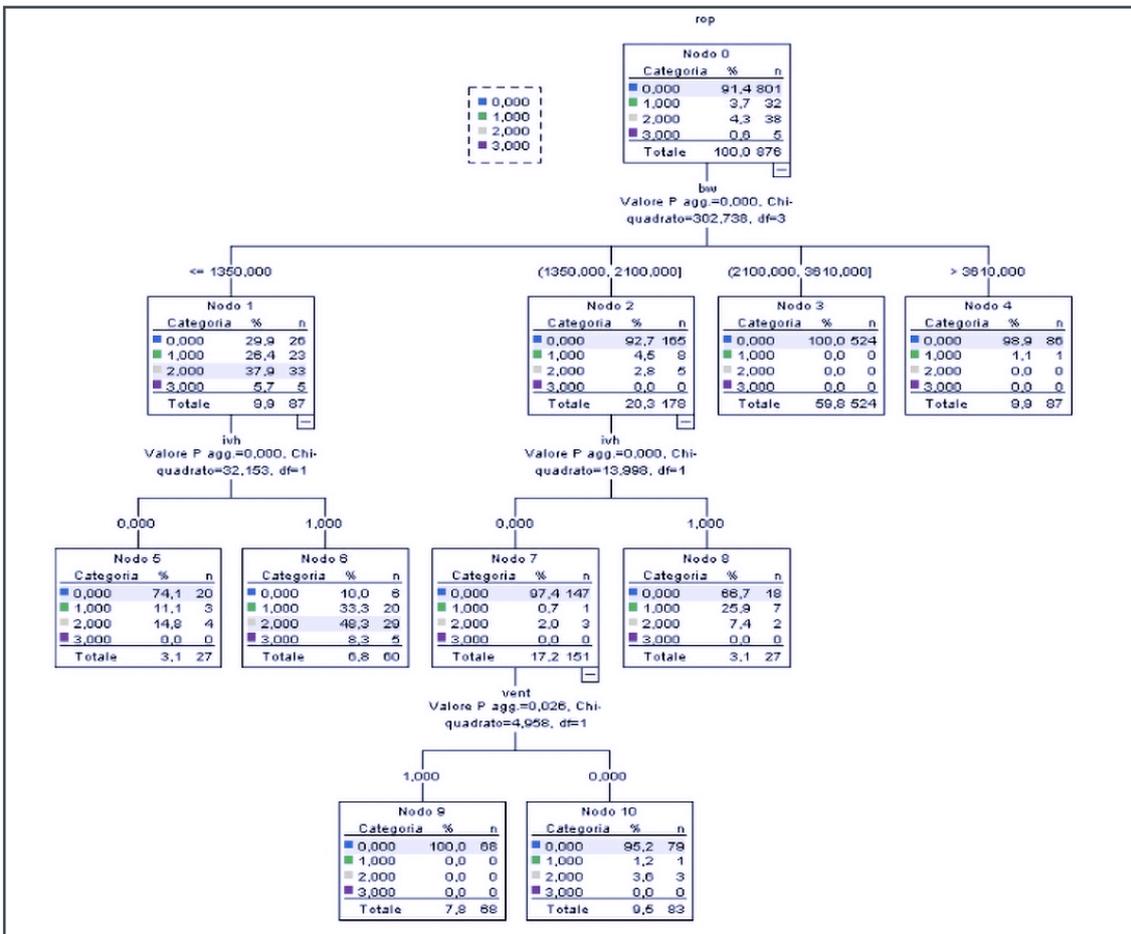


Figura 3.1 - Albero decisionale.

le visite di follow-up sono state effettuate ogni settimana, due o tre settimane a seconda dello Stadio della ROP, delle condizioni sistemiche, del peso corporeo e dell'età gestazionale, con un intervallo minimo di tre giorni tra le visite. I bambini che hanno avuto una regressione completa della ROP dopo il trattamento sono stati sottoposti a visite mensili fino a sei mesi di età. La nostra analisi ha mostrato una correlazione significativa tra l'età gestazionale, il peso alla nascita e lo sviluppo della ROP ( $p < 0,001$ ). Una bassa GA e un basso BW sono considerati i fattori di rischio più importanti per la ROP (35,36). La GA è un indicatore certo dell'imaturità del sistema nervoso e vascolare dei neonati pretermine. Un GA inferiore aumenta la possibilità che il neonato non riceva i fattori di crescita forniti dall'ambiente intrauterino e, di conseguenza, sia

esposto a un ambiente sfavorevole, contribuendo così al rischio di ROP (37).

I giorni di ventilazione meccanica sono risultati un altro fattore di rischio significativo per lo sviluppo della ROP ( $p < 0,001$ ). Ciò è supportato da studi che hanno dimostrato che una ventilazione prolungata può portare a un aumento del rischio di displasia broncopolmonare (BDP), che a sua volta è associata alla ROP (38).

La BDP è risultata significativamente associata allo sviluppo della ROP ( $p = 0,004$ ), che si sviluppa come conseguenza del danno polmonare dovuto alla tossicità dell'ossigeno e alla ventilazione meccanica.

Nella seconda parte del nostro studio, è stato osservato, attraverso l'uso dell'analisi ad albero decisionale, che nei prematuri con peso alla nascita  $< 2100g$ , il fattore correlato all'aumento

dell'incidenza di ROP era l'emorragia intraventricolare (IVH).

Sia l'anemia ( $p < 0,001$ ) che la necessità di trasfusioni di sangue ( $p < 0,001$ ) sono stati identificati come fattori di rischio significativi. Studi precedenti hanno dimostrato che le trasfusioni di sangue hanno influenzato lo sviluppo della ROP (39). La sepsi è stata identificata come un fattore di rischio significativo ( $p = 0,030$ ). La sepsi neonatale è stata associata a un aumento del rischio di ROP attraverso meccanismi infiammatori sistemici e danni vascolari (40). In particolare, il nostro studio conferma l'associazione tra incidenza della ROP ed età gestazionale. Inoltre evidenzia l'importanza della durata della ventilazione meccanica come fattore predittivo indipendente di ROP, a sostegno di ulteriori indagini sui protocolli di gestione respiratoria nei neonati

pretermine. I dati sottolineano l'importanza del controllo delle infezioni nei neonati pretermine, suggerendo possibili interventi precoci. Uno dei dati più importanti riguarda il risultato dell'albero decisionale secondo cui l'emorragia intraventricolare (IVH) nei bambini di peso inferiore a 2100 g sembra essere un fattore correlato a una maggiore incidenza della ROP. Pertanto va attentamente valutato nelle UTIN lo status del Sistema Nervoso Centrale anche nei neonati di peso superiore ai 1500 grammi e quindi teoricamente a minor rischio di sviluppare la ROP. In conclusione, dunque, la ROP è una malattia multifattoriale di cui vanno monitorate attentamente tutte le variabili per poter effettuare una terapia efficace con il corretto timing e garantire a questi piccoli pazienti una prognosi visiva che sia la migliore possibile.

## REFERENCES

1. Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, Fielder A, Gilbert C. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res.* 2013 Dec;74(SUPPL. 1):35–49.
2. Terry TL. Retrolental fibroplasia. *J Pediatr.* 1946 Dec 1;29(6):770–3.
3. Patz A, Hoek LE, De La Cruz E. Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasia. I. Nursery observations. *Am J Ophthalmol [Internet].* 1952 [cited 2024 May 18];35(9):1248–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12976495/>.
4. Kinsey VE, Jacobus JT, Hemphill FM. Retrolental fibroplasia; cooperative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen. *AMA Arch Ophthalmol [Internet].* 1956 [cited 2024 May 18];56(4):395–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13361620/>.
5. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Three-month outcome. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol [Internet].* 1990 [cited 2024 May 19];108(2):195–204. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2405827/>.
6. Good W V, Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, Quintos M, et al. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early 47.
7. Phelps DL. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics [Internet].* 2000 [cited 2024 May 20];105(2):295–310. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10654946/>.
8. Chen ML, Guo L, Smith LEH, Dammann CEL, Dammann O. High or low oxygen saturation and severe retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Pediatrics [Internet].* 2010 Jun [cited 2024 May 20];125(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20498174/48>.
9. Karna P, Muttineni J, Angell L, Karmaus W. Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study. *BMC Pediatr [Internet].* 2005 Jun 28 [cited 2024 May 20];5(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15985170/>.
10. Mathew MRK, Fern AI, Hill R. Retinopathy of prematurity: Are we screening too many babies? *Eye.* 2002;16(5):538–42.
11. Filho JBF, Bonomo PP, Maia M, Procianoy RS. Weight gain measured at 6 weeks after birth as a predictor for severe retinopathy of prematurity: study with 317 very low birth weight preterm babies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol [Internet].* 2009 Jun [cited 2024 May 20];247(6):831–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19052770/>.

12. Flynn JT, Chan-Ling T. Retinopathy of prematurity: two distinct mechanisms that underlie zone 1 and zone 2 disease. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2006 [cited 2024 May 20];142(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16815250/>.
13. Dogra MR, Katoch D, Dogra M. An Update on Retinopathy of Prematurity (ROP). Vol. 84, *Indian Journal of Pediatrics*. Springer; 2017. p. 930–6.
14. Quinn GE. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 2005 Jul 1 [cited 2024 May 22];123(7):991–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16009843/>.
15. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology* 2021; 1-18 Published by Elsevier on behalf of the American Academy of Ophthalmology.
16. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, Ostmo SR, Paul Chan R V, Berrocal A, et al. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2024 Jun 6];128(10):e51–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34247850/>.
17. Fierson WM. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2024 May 25];142(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30478242/>.
18. Fundus fluorescein angiography in retinopathy of prematurity <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34290444/>.
19. Guideline for the prevention, screening and treatment of retinopathy of prematurity (ROP) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23374306/>.
20. Anatomic and Functional Outcomes of Vitrectomy for Advanced Retinopathy of Prematurity: A Systematic Review <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11267137/>
21. Dai S, Chow K, Vincent A. Efficacy of wide-field digital retinal imaging for retinopathy of prematurity screening. *Clin Exp Ophthalmol*. 2011 Jan;39(1):23–9.
22. RetCam Envision™ ophthalmic imaging system Natus [Internet]. [cited 2024 Jun 7]. Available from: <https://natus.com/sensory/retcam-envision/>
22. Moral-Pumarega MT, Caserío-Carbonero S, De-La-Cruz-Bértolo J, TejadaPalacios P, Lora-Pablos D, Pallás-Alonso CR. Pain and stress assessment after retinopathy of prematurity screening examination: Indirect ophthalmoscopy versus digital retinal imaging. *BMC Pediatr*. 2012 Aug 28;12.
23. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 1988 [cited 2024 May 26];106(4):471–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2895630/>.
24. Good W V, Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, Quintos M, et al. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 2003 Dec [cited 2024 May 26];121(12):1684–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14662586/>.
25. Laser therapy for retinopathy of prematurity. Laser ROP Study Group. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 1994 [cited 2024 May 26];112(2):154–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8311759/>.
26. Wallace DK, Wu KY. Current and future trends in treatment of severe retinopathy of prematurity. *Clin Perinatol* [Internet]. 2013 Jun [cited 2024 May 26];40(2):297–310. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23719311/>.
27. Law JC, Recchia FM, Morrison DG, Donahue SP, Estes RL. Intravitreal bevacizumab as adjunctive treatment for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* [Internet]. 2010 Feb [cited 2024 May 26];14(1):6–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20227614/51>.
28. HA MH, KA K, AZ C. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Jul [cited 2024 May 26];364(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21323540/>.
29. VanderVeen DK, Cataltepe SU. Anti-vascular endothelial growth factor intravitreal therapy for retinopathy of prematurity. *Semin Perinatol* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2024 May 26];43(6):375–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31174872/>.
30. Shih T, Lindley C. Bevacizumab: an angiogenesis inhibitor for the treatment of solid malignancies. *Clin Ther* [Internet]. 2006 Nov [cited 2024 May 26];28(11):1779–802. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17212999/>.
31. Bancalari Molina A, Schade Y. R, Peña Z. R, Pavez P. N. Tratamiento de la retinopatía del prematuro con bevacizumab intravítreo. *Rev Chil Pediatr* [Internet]. 2013 Jun [cited 2024 May 26];84(3):300–7. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/262713794\\_Tratamiento\\_de\\_la\\_retinopatía\\_del\\_prematuro\\_con\\_bevacizumab\\_intravítreo](https://www.researchgate.net/publication/262713794_Tratamiento_de_la_retinopatía_del_prematuro_con_bevacizumab_intravítreo).
32. Bancalari MA, Schade YR, Peña ZR, Pavez PN. Intravitreal bevacizumab as single drug therapy for retinopathy of prematurity in 12 patients. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2014 [cited 2024 May 26];112(2):160–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24584791/>.
33. Shah PK, Narendran V, Kalpana N, Tawansy KA. Anatomical and visual outcome of stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Eye*. 2009;23(1):176–80. 52.

34. Bhende P, Gopal L, Sharma T, Verma A, Biswas R. Functional and anatomical outcomes after primary lens-sparing pars plana vitrectomy for Stage 4 retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2009 Dec 1 [cited 2024 May 26];57(4):267–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19574693/>.
35. Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, Donoghue DA, Simpson JM, Evans NJ. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics* [Internet]. 2005 Apr [cited 2024 Jun 10];115(4):990–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15805375/>.
36. Wille L. Retrolental fibroplasia: A preventable disease? *Klin Padiatr*. 1981;193(4):296–300.
37. Hellström A, Smith LEH, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet* [Internet]. 2013 [cited 2024 Jun 10];382(9902):1445–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23782686/>.
38. Akkoyun I, Oto S, Yilmaz G, Gurakan B, Tarcan A, Anuk D, et al. Risk factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS* [Internet]. 2006 Oct [cited 2024 Jun 10];10(5):449–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17070481/>.
39. CLARK C, GIBBS JAH, MANIELLO R, OUTERBRIDGE EW, ARANDA J V. Blood transfusion: a possible risk factor in retrolental fibroplasia. *Acta Paediatr Scand* [Internet]. 1981 [cited 2024 Jun 10];70(4):535–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6895573/>.
40. Tolsma KW, Allred EN, Chen ML, Duker J, Leviton A, Dammann O. Neonatal bacteremia and retinopathy of prematurity: the ELGAN study. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 2011 Dec [cited 2024 Jun 10];129(12):1555–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22159674/>.



**Amedeo Lucente**  
Oculista Libero Professionista



# Olio di Karitè: possibile utilizzo in oftalmologia

**Abstract:** L'introduzione degli analoghi delle prostaglandine ha avuto un impatto molto determinante nella terapia del glaucoma paragonabile a quello dei beta-bloccanti negli anni Settanta. Le meta-analisi hanno dimostrato che questi colliri sono più efficaci oltre che dei beta-bloccanti anche degli inibitori dell'anidrasi carbonica e degli agonisti alfa-adrenergici nel trattamento del glaucoma ad angolo aperto. Questo breve studio osservazionale intende porre l'attenzione sull'efficacia dell'uso cutaneo dell'olio di Karitè al 99% nel limitare gli effetti collaterali di questi efficaci farmaci, migliorando in particolar modo l'aspetto cutaneo e congiuntivale con aumento della compliance alla terapia da parte dei pazienti.

**Keywords and abbreviations:** CAGR Compound ed Average Growth Rate, IUCN International Union for Conservation of Nature, PG ProstaGlandine.

## Introduzione

L'albero del Karitè o albero del burro (*Vitellaria paradoxa*) cresce nelle savane, dall'Africa orientale all'area del fiume Nilo, dove può prevalere la varietà *Vitellaria nilotica*. È una pianta della famiglia delle Sapotacee diffusa in Africa, in special modo nel Benin, Burkina Faso, Camerun, Ciad, Repubblica Democratica del Congo, Costa d'Avorio, Etiopia, Ghana, Guinea, Mali, Niger, Nigeria, Senegal, Sudan, Sudan del Sud, Togo e Uganda (Fig. 1).

L'albero di Karitè può raggiungere un'altezza di 10/15 metri; il suo tronco alla base arriva, dopo alcuni anni, anche ad un metro di diametro. La corteccia si è adattata a proteggerlo dalle alte temperature della savana. I rami sono corti e robusti con foglie a ciuffi allungate e lunghi piccioli, mediamente di 5/15 cm (Fig. 2).

La fioritura avviene tra dicembre e marzo con

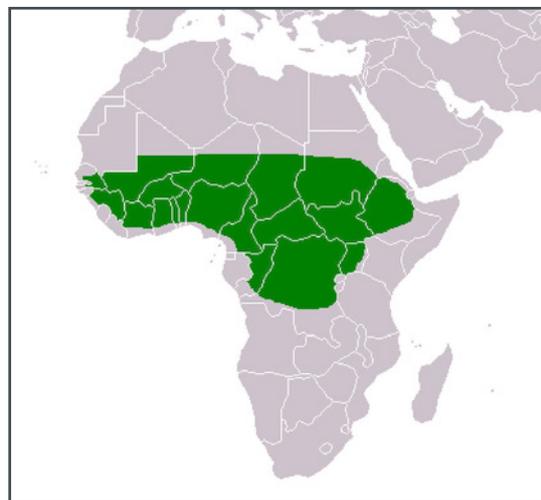


Figura 1 - Area di distribuzione e crescita dell'albero di Karitè in Africa.

fiori verdi e gialli molto profumati. Dai semi, simili a noci, si ricava il burro di Karitè delle stesse sfumature dei fiori, giallo-verde, di sapore dolciastro (Fig. 3, Fig. 4) [1→3].

La produzione media per una singola pianta



Figura 2 - Albero di Karité adulto.

varia tra i 10 e i 20 kg; la produzione inizia dal quindicesimo anno di vita e può arrivare a 80 chilogrammi di noci fresche.

Il burro di Karité è stato nel tempo variamente utilizzato. Principalmente in ambito cosmetico e culinario, inizialmente, prima che le sue qualità fossero appieno apprezzate, veniva mescolato al terreno al posto della calce per rivestire i muri delle case.

L'albero di Karité, chiamato dalle popolazioni locali anche "albero della giovinezza", è stato utilizzato per ricavare dai suoi frutti balsami per massaggi e rimedi medicamentosi protettivi per la pelle contro gli agenti atmosferici [1→4].

La IUCN, International Union for Conservation of Nature, nota anche come Red List or Red Data Book, Lista rossa dell'Unione Internazionale per la Conservazione della Natura istituita nel 1964, che rappresenta il più ampio database di informazioni sullo stato di conservazione delle specie animali e vegetali di tutto il globo terrestre, ha incluso l'albero di Karité tra le specie a rischio e vulnerabili per il loro eccessivo sfruttamento a finalità economiche.

In dermatologia il burro di Karité per le sue proprietà è stato infatti da molto tempo utilizzato



Figura 3 - Semi essiccati dell'albero di Karité, impropriamente chiamati noci.



Figura 4 - Burro e frutto dell'albero di Karité.

diffusamente [1→4].

Ha un altissimo contenuto in sostanze insaponificabili (dal 12% al 18%), indispensabili e fondamentali per il miglioramento della tonicità e la naturale elasticità della pelle. In presenza di alcali tali sostanze non si idrolizzano, contrariamente ai grassi che si scindono in alcole e acido (o nel sapone) corrispondenti. È composto prevalentemente da trigliceridi con la distribuzione tipica di acidi grassi (Tab. 1).

Da studi recenti si è rilevato che tali sostanze insaponificabili intervengono nel processo fisiologico di produzione dei fibroblasti e dell'elastina, importanti per mantenere la pelle elastica. Il burro di Karité possiede anche una buona capacità

TABELLA 1	
Acido grasso	Concentrazione (%)
Acido laurico	0-1,5
Acido miristico	0-0,3
Acido palmitico	3,2-12,1
Acido stearico	22,5-50,2
Acido oleico	39,3-68,0
Acido vaccenico	0-0,59
Acido linoleico	4,5-8,4
Acido $\alpha$ -linolenico	0-1,6
Acido arachico	0-3,5
Acido gadoleico	0-0,39
Acido beenico	0-0,15
Acido lignocericico	0-0,11

(Fonte: Lipp e al., 1998, Di Vincenzo e al., 2005, Ferris e al., 2001, Sawadogo e al. (Gunstone), 1986., Maranz e al., 2004, Alander e al. 2002).

filtrante nei confronti dei raggi ultravioletti. Ricchissimo anche di vitamine A, B, E ed F, può essere di aiuto nella secchezza cutanea e alle varie situazioni patologiche ad essa collegate [1→4]. Inoltre ha dimostrato di prevenire la formazione di smagliature frequenti in gravidanza e durante l'allattamento: ha in definitiva una funzione anti-aging. Dopo l'uso prolungato del burro di Karité si è notato inoltre una riattivazione della circolazione sanguigna nei capillari, rendendolo adatto in caso di "couperose". Infine, per il suo elevato grado di assorbimento cutaneo, può essere spalmato sulla pelle senza lasciare l'effetto "unto" così antiestetico e poco gradito.

### Prostaglandine e prostanoidi

L'elevata pressione intraoculare (IOP) è, com'è noto, il più importante dei fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma cronico ad angolo aperto [5].

La neuropatia ottica progressiva glaucomatosa può essere favorita da numerosi altri fattori; trova tuttavia nella riduzione della tensione endoculare il suo cardine, il più efficace rimedio, il più importante supporto terapeutico [5].

Nella tabella 2 è presente l'elenco di tutti i farmaci topici utilizzati attualmente nell'ipertensione oculare e nel glaucoma (Tab. 2).

L'uso di colliri come possibile terapia antiglaucomatosa vede l'utilizzo della pilocarpina tra i primi rimedi topici.

Isolata indipendentemente nel 1874 da E. Hardy in Francia (Sur le jaborandi *Pylocarpus pinnatus*. Bull. Soc. Chim. Fr. 1875;24:497-501) e da A.W. Gerrard a Londra (The alkaloid and active principle of Jaborandi. Pharm J. 1875; 5:865), la pilocarpina è stata utilizzata per il glaucoma da più di 150 anni. Venne ottenuta inizialmente dalla pianta sudamericana del *Pilocarpus*, della famiglia delle Rutacee; è presente nell'elenco dei medicinali essenziali dell'Organizzazione Mondiale della Sanità OMS [6,7].

Le prostaglandine, studiate in oftalmologia già dai primi degli anni Ottanta, indicate con la sigla PG ProstaGlandine, prodotte naturalmente dall'organismo, derivano da un acido grasso, l'acido arachidonico, presente in diverse membrane cellulari [7→10].

Svolgono diverse e importanti attività biologiche, specialmente nei processi infiammatori [8,9].

Per azione dell'enzima lipossigenasi dall'acido arachidonico si ottengono i leucotrieni, mentre per l'azione dell'enzima cicloossigenasi si ottengono le prostaglandine.

L'origine del nome prostaglandine risale agli

TABELLA 2
<b>AQUEOUS SUPPRESSANTS DRUGS</b>
<b><i>Alpha-adrenergic agonist</i></b>
Apraclonidme 0.5%
Brimonidine 0.1%, 0.15%, 0.2%
<b><i>Beta-adrenergic antagonist</i></b>
Betaxolol 0.5%
Timolol 0.5%
<b><i>Carbonic anhydrase inhibitors (CAIs)</i></b>
Brinzolamide 1 %
Dorzolamide hydrochloride 2%
<b>AQUEOUS OUTFLOW DRUGS</b>
<b>Trabecular meshwork outflow pathway</b>
<b><i>Cholinergic</i></b>
Carbachol 0.75%, 1.5%, 3%
Demecarium 0.125%, 0.25%
Echothiophate 0.125%
Pilocarpine 1%, 2%, 4%
<b><i>Rho-Kinase inhibitors</i></b>
Netarsudil 0.02%
Ripasudil 0.4%
<b><i>Nitric acid donors</i></b>
Latanoprostene bunod
<b>Unconventional outflow pathway</b>
<b><i>Prostaglandin analogues</i></b>
Bimatoprost 0.01 %, 0.03%
Latanoprost 0.005%
Tafluprost 0.0015%
Travoprost 0.04%
Unoprostone Isopropyl 0.15%
Omidene ag Isopropyl 0.002%
<i>(by: Shalini Virani and Parveen Rewri, Future Pharmacol. 2024, 4, 395–419).</i>

anni Trenta del XX secolo. Per essere state individuate in campioni di liquido seminale umano in elevata concentrazione, inizialmente si credette fossero di origine prostatica, da cui il nome [11]. Dopo qualche tempo si scoprì che erano prodotte dalle membrane delle vescicole seminali. Ne esistono molteplici tipologie e serie indicate con la sigla "PG" seguita da una lettera maiuscola dell'alfabeto a indicarne il tipo e la struttura: PGA, PGB, PGC, PGD, PGE, PGF, PGG, PGH e PGI; le PGI, conosciute anche come prostacicline, vengono spesso considerate come un gruppo a sé stante [7→11].

Gli analoghi delle prostaglandine sono entrati prepotentemente in commercio alla fine degli anni Novanta.

Utilizzati al principio come farmaci di seconda scelta nell'ipertensione oculare e nel glaucoma, presto gli analoghi delle prostaglandine hanno sostituito i beta-bloccanti topici divenendo farmaci di primo impiego nella riduzione della IOP.

### **Il mercato dei farmaci anti-ipertensivi oculari**

La forza commerciale e la preferenza terapeutica per gli analoghi delle prostaglandine sono dovute alla loro migliore efficacia, ai ridotti effetti collaterali sistemici e, non per ultimo, alla migliore compliance per l'utilizzo in mono somministrazione giornaliera [11,14].

Il mercato oftalmico in Italia, secondo dati pubblicati nel 2022 dal Sole 24 Ore, ha registrato un fatturato di 731 milioni di euro nel 2021, di cui 553 milioni nel canale retail (76%) e i restanti 178 milioni (24%) nel canale ospedaliero. Di questi ultimi, il 92% è in Classe H, cioè farmaci prescrivibili soltanto nei nosocomi. Il Sole 24 Ore riporta dati pubblicati da IQVIA, leader globale di analisi avanzate, soluzioni tecnologiche e servizi di ricerca clinica per l'industria delle scienze della vita (dati ricavati da Il Sole 24Ore-Sanità24, del 03/05/2022). Secondo IQVIA (nata

dalla fusione di Quintiles e IMS Health nel 2016, la più grande multinazionale attiva nei servizi alle case farmaceutiche) nel 2021 il 96,2% dei prodotti retail è stato venduto in farmacia, con una performance positiva pari al +3% rispetto all'anno precedente; 2,6% è stato dispensato in parafarmacia e 1,2% dalla GDO, grande distribuzione organizzata.

Complessivamente il mercato dei prodotti oftalmici è cresciuto del 3,3% rispetto al 2020.

Sempre secondo il Sole 24 Ore per l'oftalmologia nel mercato retail le lacrime artificiali fanno la parte del leone con 132,7 milioni di euro di fatturato, seguito dagli integratori con 57,2 milioni.

Tra i prodotti etici, medicinali che possono essere acquistati o venduti solo in presenza di

una ricetta medica, i farmaci per il glaucoma sono quelli a fatturare di più con 142,9 milioni di ricavi, seguiti dagli anti-infiammatori e gli anti-infettivi a 105,1 milioni, gli anti-allergici a 37,3 milioni e i prodotti per l'igiene oculare a 29 milioni di euro.

Infine, il citato report precisa che la prescrizione di prodotti oftalmici è effettuata in grande maggioranza dai medici specialisti (94%), mentre i medici generici ne prescrivono 1,5% e i pediatri 3,3%.

La dimensione globale del mercato per il glaucoma è stata stimata a 8,03 miliardi di dollari nel 2022 e si prevede un tasso di crescita annuale composto, il cosiddetto CAGR Compounded Average Growth Rate, del 4,61% dal 2023 al 2030 (Fig. 5, Fig. 6).

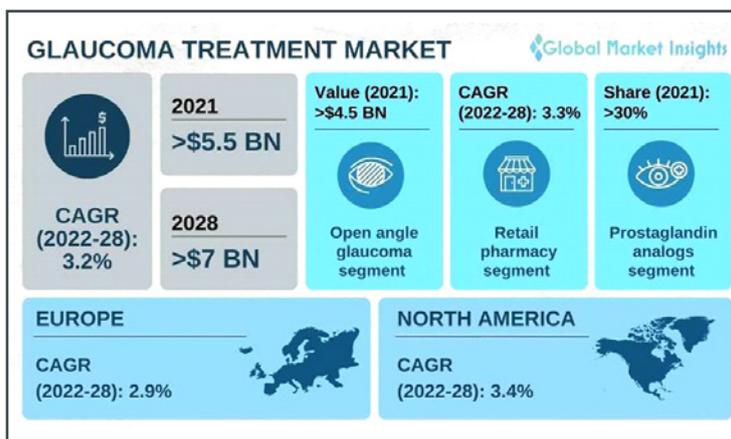


Figura 5 - Glaucoma Treatment Market (by <https://www.gminsights.com>).

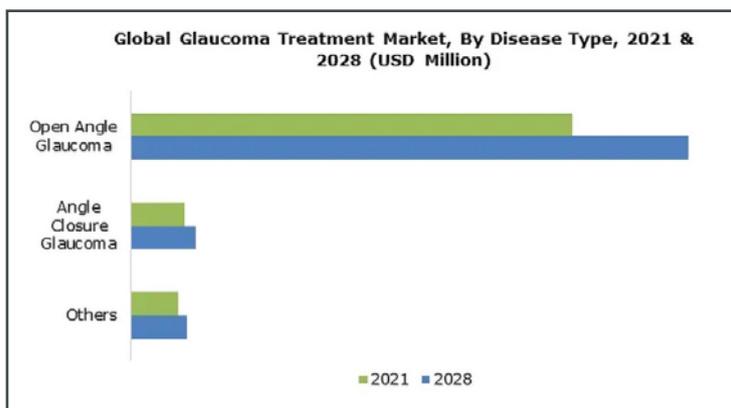


Figura 6 - Global Glaucoma Treatment Market, By Disease Type, 2021 & 2028 (USD Million) (by <https://www.gminsights.com>).

Alcuni dei principali fattori che influenzano tale espansione sono la crescente incidenza del glaucoma. Secondo il National Glaucoma Research nel 2022 il glaucoma ad angolo aperto, il più diffuso tipo di questa patologia, ha colpito 2,7 milioni di persone negli Stati Uniti di età pari o superiore a 40 anni (Fig. 7).

Attualmente il glaucoma interessa 80 milioni di persone in tutto il mondo e si prevede un aumento oltre i 110 milioni entro il 2040.

Gli analoghi delle prostaglandine coprono una percentuale di vendite del 32,8%, la più alta tra tutti i colliri attualmente disponibili per la IOP.

In Europa la prevalenza del glaucoma è quasi del 2,5%, e in Italia si stima che 550.000 individui abbiano ricevuto una diagnosi di glaucoma, con tassi di prevalenza del 2,51% per il glaucoma

primario ad angolo aperto e dello 0,97% per il glaucoma primario ad angolo chiuso [11,12].

L'analisi delle caratteristiche dei pazienti ha rivelato un'età media di 66 anni; il 60% dei pazienti è di sesso femminile. Questi dati sono in linea con altri studi del mondo reale che riportano gli stessi dati [11,12]. Le comorbilità più frequenti in questi pazienti sono l'ipertensione e la dislipidemia (20%-30%); in particolare ipertensione sistemica (53,2%) e iperlipidemia (26,2%) [11,12,19].

Questi dati privilegiano la terapia verso gli analoghi delle prostaglandine da parte degli oftalmologi nella cura dell'ipertensione oculare e per il glaucoma anche con l'intento di evitare probabili interazioni farmacologiche sistemiche che, in pazienti non più giovani con più farmaci nel loro piano terapeutico, possono essere frequenti e oltremodo problematici [13,14,19].

### **Prostaglandine e possibili effetti collaterali**

L'introduzione degli analoghi della prostaglandine ha avuto un impatto così determinante nella terapia del glaucoma paragonabile solo a quello dei beta-bloccanti negli anni Settanta.

Le meta-analisi hanno dimostrato che le prostaglandine sono più efficaci dei beta-bloccanti, degli inibitori dell'anidrasi carbonica e degli agonisti alfa-adrenergici nel trattamento del glaucoma ad angolo aperto.

Negli studi clinici, latanoprost, travoprost e tafluprost hanno un'efficacia nel ridurre la IOP dal 25% al 32%, il bimatoprost tra il 27% al 33% [10]. Tra gli effetti indesiderati degli analoghi delle prostaglandine si riscontrano l'iperemia congiuntivale, la sensazione di corpo estraneo, l'aumento del numero e della lunghezza delle

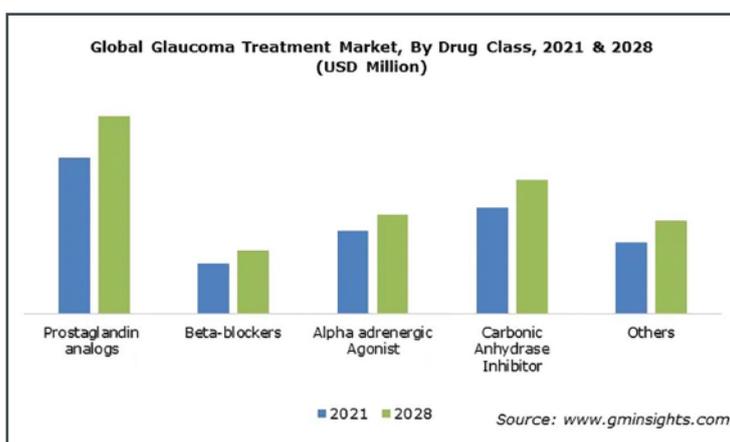


Figura 7 - Global Glaucoma Treatment Market, By Drug Class, 2021 & 2028 (USD Million) (by <https://www.gminsights.com>).

ciglia, i cambiamenti nella pigmentazione dell'iride, delle ciglia e della cute periorbitaria [15]. La maggior parte degli effetti collaterali che si osservano con l'applicazione topica di PG sono in effetti localizzati al bulbo oculare e alla cute periorbitaria.

L'iperemia congiuntivale è un effetto collaterale abbastanza comune anche se l'incidenza è molto diversa tra i diversi farmaci (5-15% con latanoprost, 35-50% con travoprost) [15].

L'iperemia della congiuntiva causa generalmente disturbi lievi e transitori e raramente ha determinato la sospensione del farmaco. L'irritazione oculare può verificarsi in fino al 15% dei pazienti; la più alta incidenza si ha con bimatoprost; una sensazione di bruciore e secchezza oculare sono riportati con una incidenza dell'8% [16].

Uveite ed edema maculare cistoide sono eventi rari ma gravi che si verificano negli occhi sensibili e predisposti a causa di altre condizioni come la retinopatia diabetica e dopo chirurgia della cataratta complicata [17].

Gli effetti collaterali più insoliti osservati con PG sono aumento della pigmentazione dell'iride, della cute palpebrale e ispessimento delle ciglia. Il cambiamento di colore della cute palpebrale ha un'incidenza del 1,5-2,9%; purtuttavia è molto fastidiosa per il paziente e può causare poca

compliance alla terapia. L'iscuremento e l'ispesimento delle ciglia ha un'un'ampia variazione nell'incidenza: travoprost 0,7-76%, bimatoprost 3-36%, latanoprost 0-25%. Entrambi questi effetti collaterali sono reversibili dopo la cessazione delle PG [18,19].

L'effetto collaterale più grave di questa classe è l'oscuramento dell'iride in quanto è irreversibile. La preoccupazione iniziale che è stata sollevata riguardava la possibilità che la proliferazione cellulare potesse favorire condizioni pre-cancerose o una melanogenesi eccessiva.

### **Esperienza clinica e conclusioni**

Da qualche anno uso con successo l'olio di Karité al 99% per la cute palpebrale in mono somministrazione la sera verificando un'attenuazione dei fastidi cutanei ed oculari provocati dalle prostaglandine e prostanoidi in colliri.

La cute si sbianca molto bene, il bordo palpebrale ritorna nel tempo pressoché normale, il margine inter-palpebrale diventa meno iperemico e molti fastidi soggettivi rientrano.

In questo studio sono stati reclutati 15 pazienti che dovevano iniziare la terapia con gli analoghi delle prostaglandine (tre pazienti sono presenti a fine articolo).

I pazienti hanno acconsentito allo studio firmando la normativa sulla privacy a tutela del loro anonimato. I casi sono stati largamente documentati con fotografia del viso mantenendo modalità di esecuzione fotografica univoche per tutti: stessa distanza, illuminazione, postazione di scatto, identico smartphone sia nel pre-trattamento che nei controlli.

Dopo i primi 30 giorni si sono già avuti risultati accettabili, obbiettivabili all'ispezione con lampada a fessura, senza alterazioni dei test di Schirmer e del BUT. Il riscontro dei pazienti ai controlli è stato del tutto positivo. Sono state programmate visite a 15, 30, 45, 60, 75,

90, 120 fino a 210 giorni. Non si sono verificati effetti collaterali dovuti all'olio di Karité. Solo una paziente ha lasciato lo studio per presunte soggettive intolleranze cutanee, peraltro non riscontrate obbiettivamente.

Anche se il frutto dell'albero di Karité è noto ed utilizzato da anni dalla farmacopea cosmetica, un'indicazione in oftalmologia, a mia conoscenza, non è stata finora chiaramente evidenziata. Dal riscontro fatto ormai in molti anni su numerosi pazienti glaucomatosi in trattamento con prostaglandine e prostanoidi, l'esperienza acquisita con l'utilizzo dell'olio di Karité al 99% è, a mio avviso, del tutto positiva e soddisfacente. Non pochi pazienti con l'aggiunta di tale trattamento palpebrale hanno migliorato la loro tolleranza e la compliance alla terapia prescritta.

L'iperemia congiuntivale trae particolare beneficio dalla terapia transdermica con l'olio di Karité se il prodotto viene ben disteso sulle palpebre e, con un cotton fioc, anche tra le ciglia accuratamente. Inoltre, anche se non era l'obbiettivo dello studio, è stato riscontrato un miglioramento delle rughe cutanee nella zona periorbitaria, sulla cute periorbitaria e glabellare, le cosiddette zampe di gallina, con viva soddisfazione delle pazienti di sesso femminile, la maggioranza nello studio.

L'utilizzo dell'olio di Karité, una volta confermata con altri studi ed osservazioni la sua positiva azione lenitiva, potrebbe essere utilizzato con diverse modalità, anche combinate:

- a) *Come unguento aggiuntivo sulla cute peri-palpebrale, preferibilmente la sera prima di andare a letto, come in questo studio;*
- b) *Nelle salviette monouso per il contorno occhio;*
- c) *Come spray oculare da somministrare a poca distanza ad occhi chiusi;*

- d) *Come componente e/o eccipiente nelle lacrime artificiali;*
- e) *Come eccipiente, se compatibile, nei colliri a base di prostaglandine e prostanoidi e, in genere, nei colliri anti-ipertensivi oculari.*

Il possibile utilizzo dell'olio di Karité al 99% in oftalmologia è sicuramente ulteriormente da studiare dal punto di vista clinico, chimico e farmacologico.

Appare tuttavia da questi dati evidente e del

tutto suggestivo il suo possibile utilizzo con positivi risconti per aumentare la tolleranza dei colliri a base di prostaglandine e prostanoidi, ormai diventati farmaci di prima scelta e di largo impiego nel glaucoma e nell'ipertensione oculare in genere.

La concentrazione al 99% della soluzione utilizzata in questo studio senza altri eccipienti aumenta l'interesse verso questo prodotto naturale e ne esalta le proprietà lenitive e trofiche per la cute.

### PAZIENTE 1

Situazione dopo 15 giorni - Occhi aperti



Situazione dopo 15 giorni - Occhi chiusi



Situazione dopo 30 giorni - Occhi aperti



Situazione dopo 30 giorni - Occhi chiusi



Situazione dopo 75 giorni - Occhi aperti



Situazione dopo 75 giorni - Occhi chiusi



Situazione iniziale - Occhi aperti



PAZIENTE 2

Situazione dopo 15 giorni - Occhi aperti



Situazione dopo 15 giorni - Occhi chiusi



Situazione dopo 30 giorni - Occhi aperti



Situazione dopo 30 giorni - Occhi chiusi



Situazione dopo 65 giorni - Occhi aperti



Situazione dopo 65 giorni - Occhi chiusi



Situazione dopo 120 giorni - Occhi aperti



Situazione dopo 120 giorni - Occhi chiusi



Situazione dopo 210 giorni - Occhi aperti



Situazione dopo 210 giorni - Occhi chiusi



Situazione dopo 260 giorni - Occhi aperti



Situazione dopo 260 giorni - Occhi chiusi



Situazione iniziale - Occhi aperti



PAZIENTE 3

Situazione dopo 15 giorni - Occhi aperti



Situazione dopo 15 giorni - Occhi chiusi



Situazione dopo 45 giorni - Occhi aperti



Situazione dopo 45 giorni - Occhi chiusi



Situazione dopo 90 giorni - Occhi aperti



Situazione dopo 90 giorni - Occhi chiusi



Situazione dopo 210 giorni - Occhi aperti



Situazione dopo 210 giorni - Occhi chiusi



## REFERENCES

1. J. B. Hall. *Vitellaria paradoxa: a monograph*, Bangor, School of Agricultural and Forest Sciences, University of Wales, 1996.
2. Okullo J.B. et al. 1997. Completed data collection forms for woody plants of Uganda.
3. Oldfield S.; Lusty C. and MacKinven, A. (compilers). 1998. *The World List of Threatened Trees*. World Conservation Press, Cambridge, UK.
4. Pennington T.D. 1991. *The Genera of Sapotaceae*. Royal Botanic Gardens, Kew and New York Botanical Garden.
5. Doreen Schmidl; Leopold Schmetterer; Gerhard Garhöfer, and Alina Popa-Cherecheanu. *Pharmacotherapy of Glaucoma*. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2015 Mar 1; 31(2): 63–77.
6. David J. Schedler. *Drug Discovery: A History*. John Wiley and Sons, Ltd. 2005. p.472. ISBN:0-471-89980.
7. Rosin A. *Pilocarpine. A miotic of choice in the treatment of glaucoma has passed 110 years of use*. *Oftalmologia (in Romanian)*. 1991. 35 (1): 53–55.
8. Bergstrom S.; Samuelsson B. *Prostaglandins*, "Annual Review of Biochemistry", 1965, 34, pp. 101-08.
9. Loll P.J.; Picot D.; Garavito R.M. *The X-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H<sub>2</sub> synthase-1*, "Nature (Structural Biology)", 1995, 2, pp. 637-43.
10. Camras, C.B.; Bitó, L.Z.; Eakins, K.E. *Reduction of intraocular pressure in normal and glaucomatous primate (Aotus trivirgatus) eyes by topically applied prostaglandin F<sub>2a</sub>*. 1977. *Vis. Sci*. 16, 1125–1134.
11. Allison, K.; Patel, D.; Alabi, O. *Epidemiology of Glaucoma: The Past, Present, and Predictions for the Future*. *Cureus* 2020, 12, e11686.
12. Costagliola, C.; Sbordone, M.; Gandolfi, S.; Cesari, L.; Furneri, G.; Fea, A.M. *Minimally Invasive Surgery in Mild-to-Moderate Glaucoma Patients in Italy: Is It Time to Change?* *Clin. Ophthalmol*. 2020, 14, 2639–2655.
13. Huber, M.; Kölzsch, M.; Stahlmann, R.; Hofmann, W.; Bolbrinker, J.; Dräger, D.; Kreutz, R. *Ophthalmic Drugs as Part of Polypharmacy in Nursing Home Residents with Glaucoma*. *Drugs Aging*. 2012, 30, 31–38.
14. Robin, A.L.; Muir, K.W. *Medication adherence in patients with ocular hypertension or glaucoma*. *Expert Rev. Ophthalmol*. 2019, 14, 199–210.
15. Feldman, R.M. *Conjunctival hyperemia and the use of topical prostaglandins in glaucoma and ocular hypertension*. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2003, 19, 23–35.
16. Sherwood, M., Brandt, J. *Six-month comparison of bimatoprost once-daily and twice-daily with timolol twicedaily in patients with elevated intraocular pressure*. *Survey of Ophthalmology*. 2001, 45, S361–S368.
17. Wand, M., Shields, M.B.M. *Cystoid macular edema in the era of ocular hypotensive lipids*. *American Journal of Ophthalmology*. 2002, 133, 393–397.
18. Stjernschantz, J.W., Albert, D.M., Hu, D.N., Drago, F., Wistrand, P.J. *Mechanism and clinical significance of prostaglandin-induced iris pigmentation*. *Survey of Ophthalmology*. 2002, 47, S162–S175.
19. Perrone, V., Formica D., Piergentili B., Rossetti L. and Degli Esposti L. *Real-World Analysis on the Characteristics, Therapeutic Paths and Economic Burden for Patients Treated for Glaucoma in Italy*. *Healthcare* 2023, 11, 635.



Giuseppe Giannaccare\*, Marco Nardi\*\*, Antonello Rapisarda\*\*\*, Vincenzo Scordia\*\*\*\*

\* Clinica Oculistica, Università di Cagliari

\*\* MiniHospital S. Pertini, Pisa

\*\*\* Policlinico Morgagni, Catania

\*\*\*\* UO Oculistica, Università Magna Graecia, Catanzaro

# Un semplice schema diagnostico-terapeutico per le diverse forme di occhio secco

**Abstract:** Il termine "occhio secco" (dry eye) è un ombrello sotto cui sono comprese forme di una patologia estremamente diffusa. Sfortunatamente i test diagnostici evoluti, qualitativi e quantitativi, ed i questionari, utili nelle ricerche, non sono generalmente disponibili o utilizzabili nella pratica clinica. Molto spesso inoltre non vi è corrispondenza tra i risultati di questi test e la gravità del discomfort. È quindi necessario un approccio, applicabile da un punto di vista ambulatoriale, che tenga conto della strumentazione e del tempo disponibili in tale contesto: ovvero che pragmaticamente si limiti, usando tecniche low tech, a quanto necessario per la diagnosi e per impostare la terapia. Scopo del presente lavoro è quello di fornire alcune semplici linee guida per una diagnosi differenziale tra le varie forme di occhio secco e le indicazioni terapeutiche più indicate per ciascuna forma.

**Keywords:** occhio secco, dry eye, diagnosi, classificazione, terapia.

## Introduzione

Il termine "occhio secco" (dry eye) è un ombrello sotto cui sono comprese forme molto diverse di ipo-dislacrimie con una sintomatologia variabile che può andare da un lieve discomfort fino ad un vero e proprio dolore oculare.

È spesso presente una significativa riduzione della qualità della vista e della qualità della vita. È importante che ciascuna di queste diverse forme sia accuratamente individuata in quanto un trattamento specifico e personalizzato aumenta significativamente le possibilità di successo.

La sottovalutazione del discomfort oculare

riferito dal paziente con dry eye è la prima causa di insoddisfazione per la visita oculistica nei paesi ad alto reddito. In particolare, uno dei sintomi più frequentemente sottovalutati e causa di incomprensioni tra paziente e specialista è la riduzione transitoria della acuità visiva.

È noto che nell'occhio secco l'acuità visiva può ridursi sensibilmente pochi secondi dopo un ammiccamento e viene ristabilita solo dopo il successivo ammiccamento. Ciò spesso non risulta quando viene misurata la acuità visiva (best corrected visual acuity o BCVA) in quanto lo specialista consiglia al paziente di ammiccare

frequentemente durante l'esame. Tutto questo è di esperienza comune in alcuni pazienti dopo l'intervento di cataratta ove, alla lamentela della non buona visione, lo specialista oppone che la BCVA è pari a 10/10. Recentemente sono stati introdotti test diagnostici sempre più evoluti sia di tipo qualitativo che quantitativo, non sempre però disponibili routinariamente; non sempre poi vi è corrispondenza tra gli stessi e la sintomatologia riferita; esistono inoltre questionari validati per la qualità della vita (QOL) che però sono indaginosi, richiedono tempo e non sono utili per la diagnosi della forma specifica di occhio secco nel paziente in oggetto. Considerate tutte le criticità sopra dettagliate, è quindi necessario individuare un approccio semplificato

applicabile in tutti i contesti che tenga conto delle limitazioni di tempo e strumentazione.

**Quali indagini si possono fare in un normale ambulatorio?**

- Anamnesi
- Esame biomicroscopico per:
  - valutazione del margine palpebrale
  - valutazione del menisco lacrimale inferiore e del film lacrimale
  - spremitura delle ghiandole di Meibomio
  - colorazione vitale con fluoresceina e verde di lissamina
- Break-up time (BUT)
- Test di Schirmer
- Sensibilità corneale meccanica

TABELLA 1 – SCHEMA DIAGNOSTICO SEMPLIFICATO			
Occhio secco semplice	Occhio secco con disfunzione ghiandole Meibomio	Occhio secco con blefarite	Occhio secco con aumentato rapporto Muco/Componente acquosa
Ridotta produzione componente acquosa, iper-evaporazione	Deficit della componente lipidica, instabilità film lacrimale	Flogosi palpebrale legata alla presenza di batteri, virus o acari	Filamenti mucosi nel film lacrimale, depositi mucosi al canto interno, cheratite filamentosa
			
Margine palpebrale indenne. Menisco lacrimale basso. Film lacrimale limpido. BUT ridotto.	Dilatazione dei dotti delle gh. di Meibomio che appaiono occlusi con fuoriuscita di materiale lipidico alla spremitura. Menisco lacrimale basso. Film lacrimale limpido che può diventare iridescente alla spremitura. BUT ridotto.	Iperemia e secrezione sui margini palpebrali. Menisco lacrimale basso. Film lacrimale limpido o torbido. BUT ridotto.	Margine palpebrale indenne, depositi di muco al canto interno (specie al risveglio), filamenti corneali nelle forme più gravi. Menisco lacrimale basso. Film lacrimale con filamenti mucosi. BUT ridotto.

Di queste indagini le prime 3 (anamnesi, esame biomicroscopico e break-up time) sono generalmente sufficienti per una diagnosi di occhio secco e per un corretto inquadramento delle singole forme.

**Quali forme di occhio secco posso individuare?**

- occhio secco semplice
- occhio secco con disfunzione delle ghiandole di Meibomio
- occhio secco con blefarite
- occhio secco con aumentato rapporto muco/ componente acquosa

In tabella 1 è riportato uno schema diagnostico differenziale semplificato che è di facile applicazione e non necessita di strumenti particolari

oltre alla normale lampada a fessura.

**Come posso instaurare un trattamento specifico?**

Il corretto approccio terapeutico è ovviamente diverso nelle diverse forme. In tabella 2 è riportato quello abitualmente adottato dagli autori. In questa tabella le varie tipologie di trattamento possono ovviamente essere associate, anche quando sono presentate come steps successivi. L'uso per un breve periodo di cortisonici topici a bassa penetrazione ("soft") può essere utile in presenza di flogosi, specie a carico del margine palpebrale

**Esaminiamo brevemente il razionale dei trattamenti proposti**

Perché un preparato spray all'acido ialuronico,

TABELLA 2 - TERAPIE SUGGERITE IN RAPPORTO ALLA FORMA ED ALLA GRAVITÀ DEL QUADRO CLINICO				
GRAVITÀ	DED isolato	DED con MGD	DED & blefarite	DED & ipersecrezione mucosa
	Spray Acido ialuronico + Lattoferrina	Igiene Palpebrale (impacchi caldo-umidi + detersione meccanica)	Igiene Palpebrale (impacchi caldo-umidi + detersione meccanica)	Sostituto ipotonico con Acido ialuronico Collirio alla acetilcisteina
	Sostituto ipotonico con Acido ialuronico	Spray Acido ialuronico + Lattoferrina	+/- Tea tree oil	
	Sostituto ipotonico Acido ialuronico alta concentrazione (0.4%)	Sostituto ipotonico con Acido ialuronico	Spray Acido ialuronico + Lattoferrina Sostituto ipotonico con Acido ialuronico	
	Gel / Pomate oftalmiche		Antibiotico topico 5 gg al mese per 3 mesi	
	Ciclosporina collirio		Tetracicline sistemiche	

TABELLA 3 – ATTIVITÀ ANTIBATTERICA DELLA LATTOFERRINA

Ceppo batterico	Capacità di inibire l'inoculo iniziale a 24 h
Stafilococco aureo	99.38%
Eschericia Coli K12	99.92%
Streptococco mutans	95.25%

lattoferrina e vitamina E?

Un collirio di questo tipo unisce un efficace effetto emolliente ed idratante tipico dell'acido ialuronico ad una marcata attività antibatterica, propria della lattoferrina ed a una azione di reintegro del film lipidico da parte della vitamina E. La lattoferrina è contenuta normalmente nelle lacrime, ha una elevata attività antibatterica e modula il microbioma palpebrale.

L'attività antibatterica è comparabile agli antisetici ed agli antibiotici (Tab. 3) ma, a differenza dei primi, non induce danno della superficie oculare e, a differenza dei secondi, non induce resistenza anche in un uso prolungato nel tempo. La formula spray evita il possibile contatto con le ciglia, garantendo la sterilità della somministrazione. Per la sua praticità e assenza di riduzione visiva transitoria prodotti simili sono indicati, oltre che nelle forme in cui è importante il controllo del microbiota palpebrale, anche nell'uso di lenti a contatto e nelle sindromi di occhio secco da video terminale.

Perché un collirio ipotonico? L'importanza dell'impiego di colliri ipotonici deriva dal fatto che l'iperosmolarità delle lacrime stimola una cascata di agenti infiammatori come le citochine che portano all'apoptosi delle cellule epiteliali superficiali, comprese le cellule mucipare. Queste citochine infiammatorie generano una ulteriore iperosmolarità instaurando un ciclo che si automantiene e rinforza.

Da qui la necessità di un collirio ipotonico e di uno schema terapeutico fisso onde evitare

l'istaurarsi di una flogosi cronica. Analogamente al collirio spray è importante la presenza di componenti volte a ripristinare uno strato lipidico efficiente, quali ad esempio la vitamina E.

Accanto a questi consigli è importante sottolineare cosa non fare nella scelta di un sostituto lacrimale per non indurre un peggioramento in alcune situazioni particolari:

- 1- Evitare sempre colliri con conservanti per il danno che questi inducono alla superficie oculare;
- 2- Nelle forme con eccesso di muco evitare sempre la somministrazione di colliri ipertonici che facilitano la evoluzione verso la cheratopatia filamentosa. In queste forme la terapia di elezione sono colliri ipotonici associati a colliri con acetilcisteina;
- 3- In caso di edema corneale evitare l'uso di colliri ipotonici;
- 4- Evitare la somministrazione di FANS nelle forme gravi di occhio secco in quanto possono indurre melting corneale;
- 5- Nelle forme con depositi corneali di calcio già presenti o ad alto rischio di comparsa (es. difetti epiteliali corneali in occhio con infiammazione) evitare l'uso di colliri contenenti alte concentrazioni di fosfati.

Da ultimo ma non di minore importanza: l'approccio psicologico è parte fondamentale della terapia: spesso i pazienti con occhio secco sono prevenuti nei confronti dello specialista in quanto hanno già affrontato varie visite in

precedenza con terapie aspecifiche senza trarne alcun giovamento.

L'ascolto della loro condizione unitamente ad una pacata spiegazione che metta in evidenza che:

- Si tratta di una situazione cronica che non ha una terapia causale
- Necessita di una terapia sostitutiva continua e regolare
- Lo scopo del trattamento, non potendo restaurare la secrezione lacrimale, è quello di ridurre il discomfort, che talora non è possibile eliminare completamente

Tale approccio è la base per la creazione di una

alleanza terapeutica medico-paziente necessaria per rendere accettabile la qualità di vita del paziente.

### Conclusioni

Anche in assenza di una strumentazione high tech si può facilmente e con un minimo impegno di tempo fare una diagnosi differenziale tra le varie forme di occhio secco. Tutto ciò è funzionale alla scelta di una terapia mirata che abbia ottime probabilità di migliorare il comfort del paziente e la sua qualità di vita riportandola ad un livello accettabile.

### REFERENCES

1. McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, et al. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology* 1998;105:1114-9.
2. Lin PY, Tsai SY, Cheng CY, et al. Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. *Ophthalmology* 2003;110:1096-101.
3. Giannaccare G, Comis S, Jannuzzi V, Camposampiero D, Ponzin D, Cambria S, Santocono M, Pallozzi Lavorante N, Del Noce C, Scorcio V, Traverso CE, Vagge A. Effect of Liposomal-Lactoferrin-Based Eye Drops on the Conjunctival Microflora of Patients Undergoing Cataract Surgery. *Ophthalmol Ther.* 2023;12:1315-1326.



**Parham Farahvachi, Alberto Chiarugi**

*Farmacologia Clinica e Oncologia, Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze. Centro Cefalee e Unità di Farmacologia Clinica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze*

## Neuroprotezione e glaucoma: l'entusiasmo rinasce con il NAD

**Abstract:** *L'inefficacia della sola terapia ipotensivante nell'ostacolare la progressione glaucomatosa impone di dover identificare terapie neuroprotettive complementari capaci di agire sui meccanismi primariamente responsabili della morte delle cellule ganglionari. Le recenti ricerche hanno dimostrato che la carenza di NAD e l'attivazione dell'enzima SARM1 a livello degli assoni delle cellule ganglionari sono i principali responsabili della neurodegenerazione in corso di glaucoma. In questo articolo, ripercorreremo le principali tappe di queste scoperte scientifiche, riassumendo anche i dati clinici emergenti di miglioramento delle funzioni visive in pazienti glaucomatosi trattati con precursori metabolici del NAD.*

**Keywords:** *Glaucoma, neuroprotezione, degenerazione assonale, NAD, SARM1.*

### Neuroprotezione nel glaucoma

Si stima che l'incremento dell'incidenza del glaucoma porterà nel prossimo futuro a una prevalenza di undici milioni di pazienti (1). Paradossalmente, questo si verificherà nonostante siano disponibili strategie farmacologiche e terapie chirurgiche in grado di ridurre efficacemente la pressione intraoculare. Tutto ciò indica chiaramente che i pazienti glaucomatosi necessitano di un approccio terapeutico pleiotipico, complementare alla terapia ipotonizzante. Tra i differenti approcci proposti, è stata ripetutamente avanzata la strategia neuroprotettiva volta a contrastare la morte delle cellule ganglionari (RGC) (2, 3). Purtroppo, al momento risultano assenti delle reali terapie neuroprotettive la

cui efficacia emerga chiaramente da studi clinici randomizzati e controllati.

Una comprensione approfondita del processo patologico alla base di una determinata patologia neurodegenerativa è il prerequisito essenziale per riuscire a identificare efficaci interventi terapeutici. È opinione di chi scrive che i precedenti tentativi a traslare in clinica i risultati degli studi preclinici su modelli animali di neuroprotezione glaucomatosa sono risultati fallimentari a causa dell'incompleta comprensione dei processi molecolari e cellulari coinvolti nella morte delle RGC.

In questo scenario, l'eco dell'insuccesso dei trials clinici volti a testare in più di duemila pazienti l'efficacia anti-eccitotossica della

memantina ha causato inevitabile scetticismo circa la reale possibilità di contrastare la neurodegenerazione glaucomatosa.

Recentemente però, in contrastato con l'ipotesi eccitotossica che è volta a proteggere il soma delle RGC, l'attenzione si è rivolta allo studio dei meccanismi coinvolti nella degenerazione glaucomatosa dei loro assoni (4). Tali studi hanno portato a identificare molecole neuroprotettive innovative che hanno dimostrato efficacia non solo in modelli sperimentali di glaucoma, ma anche in studi pilota su pazienti affetti da tale patologia (3).

In questo articolo, metteremo in evidenza il ruolo emergente della degenerazione assonale programmata (programmed axonal degeneration, PAD) e della deregolazione dell'omeostasi assonale del nicotinamide-adenin dinucleotide (NAD) nella patogenesi della neuropatia glaucomatosa. Verranno inoltre riportate le evidenze cliniche dell'efficacia terapeutica della supplementazione dietetica di NAD in pazienti glaucomatosi.

### **Patogenesi del glaucoma: rivalutazione dei meccanismi neurodegenerativi**

Esiste ampia condivisione che il danno assonale precoce a livello della testa del nervo ottico rappresenta un evento chiave e precoce durante la progressiva perdita del campo visivo (3). Vari studi preclinici confermano questa interpretazione. Per esempio, nei topo di ceppo DBA2J che sviluppano un glaucoma pigmentario spontaneo, le prime anomalie strutturali si verificano a livello degli assoni che attraversano la lamina cribrosa e solo in seguito segue una completa degenerazione degli assoni del nervo ottico, dello strato delle fibre nervose retiniche e dei somi delle RGC (5).

Queste cinetiche neurodegenerative sono chiaramente in contrasto con la teoria eccitotossica, essendo quest'ultimo un evento che implica in primis una perdita dei somi neuronali (6).

La protezione del soma delle RGC appare quindi meno rilevante rispetto al mantenimento dell'integrità morfo-funzionale dei loro assoni. Tale affermazione è confermata dallo studio nei quali si è protetto la morte del soma delle RGC dei topi DBA2J tramite delezione del gene proapoptotico BAX.

Questo studio ha dimostrato che, durante lo sviluppo della neurodegenerazione glaucomatosa, i somi delle RGC rimanevano intatti mentre i loro assoni andavano egualmente e inesorabilmente incontro a degenerazione.

È chiaro, pertanto, che la degenerazione delle strutture retiniche in corso di glaucoma inizia a livello degli assoni delle RGC quando si uniscono per formare la testa del nervo ottico a livello della lamina cribrosa (5, 7).

Quest'ultima emerge pertanto come la sede d'insorgenza primaria della neurodegenerazione glaucomatosa.

Ne deriva che riuscire a comprendere gli eventi fisiopatologici che si verificano a livello di questa struttura anatomica è un passaggio cruciale al fine di poter sviluppare terapie neuroprotettive che possano poi essere realisticamente traslate in clinica.

### **La lamina cribrosa come "locus maioris resistentie"**

La costrizione assonale a livello della lamina cribrosa è un importante fattore implicato nell'insorgenza del glaucoma, benché spesso trascurato nel processo di ricerca e sviluppo dei farmaci. Di fatto potremmo definire la lamina cribrosa come un compromesso evolutivo volto

a garantire funzione (passaggio degli assoni) e struttura (contenimento della pressione intraoculare e prevenzione del cupping) (8).

A livello della lamina cribrosa gli assoni si trovano piegati a 90° e compressi, due eventi che in maniera sinergica contribuiscono ad ostacolare il flusso di assoplasma e nutrimento verso le fibre del nervo ottico (7). Studi effettuati negli anni '70 hanno chiaramente dimostrato come l'ipertensione oculare sia in grado di bloccare il flusso di assoplasma delle RGC a livello della lamina cribrosa dei primati, portando ad un accumulo di mitocondri nella regione della prelamina e alla comparsa di varici assonali (9) (Figura 1). Ulteriori studi hanno anche dimostrato come

un'ostruzione parziale al flusso dell'assoplasma delle RGC si verifica nei primati in normali condizioni fisiologiche di pressione oculare (10), suggerendo dunque che primitive anomalie strutturali della lamina cribrosa possano causare o concorrere all'insorgenza del glaucoma normotensivo (8).

Anomalie anatomiche a livello della lamina cribrosa potrebbero quindi costituire fattori proneurodegenerativi che agiscono costantemente durante la vita del paziente. Sono state infatti rilevate alterazioni della matrice extracellulare della lamina cribrosa in pazienti affetti da glaucoma normotensivo (11, 12). In linea con questa interpretazione sono numerose le evidenze che

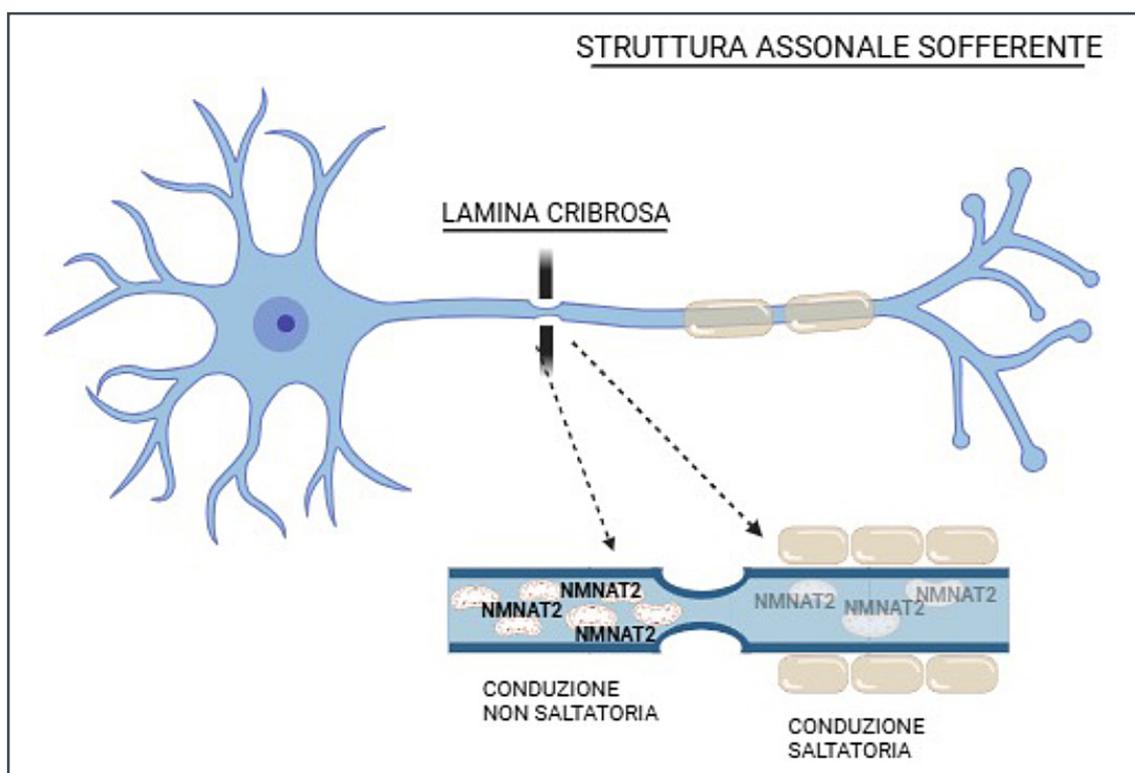


Figura 1 - Schema riassuntivo della struttura classica degli assoni delle RGC. A livello della lamina cribrosa, l'assone si trova sottoposto ad una compressione meccanica che causa un ostacolo al normale flusso di assoplasma. Da tale evento scaturisce una riduzione del numero di mitocondri a valle della lamina. Anche il trasporto dell'enzima NMNAT2 che è essenziale per la sintesi del NAD viene compromesso. Ne deriva una caduta della sintesi di NAD e deficit bioenergetico assonale. Ovviamente, tali condizioni critiche sono peggiorate da un aumento della pressione intraoculare (immagine ottenuta mediante BioRender.com).

dimostrano come il danno assonale da glaucoma tenda a manifestarsi in senso retrogrado (dal corpo genicolato laterale/collicolo superiore verso la retina) e con una severità direttamente proporzionale alla distanza dalla lamina cribrosa (7).

Il microambiente cellulare e molecolare della lamina cribrosa sembra essere quindi un fattore chiave nell'innescare nella degenerazione delle RGC, comportandosi, parafrasando la classica espressione "locus minoris resistentiae" degli anatomici del passato, da "locus majoris resistentiae" delle vie ottiche anche in condizioni di assenza di ipertensione intraoculare.

### **Una visione darwiniana del glaucoma nel terzo millennio**

In aggiunta alle costrizioni assonali imposte dalla lamina cribrosa, è noto che gli assoni delle RGC non sono mielinizzati nel tratto intraretinico (Fig. 1). In base alla conduzione saltatoria del potenziale d'azione, l'assenza di mielina impone un alto costo energetico alle RGC. Queste considerazioni portano alla legittima domanda del perché la lamina cribrosa da un lato e l'alta spesa energetica dall'altro non siano stati selezionati negativamente dall'evoluzione.

A tale riguardo, si noti che non di rado noi interpretiamo la patogenesi di una determinata malattia umana in un'ottica che potremmo definire "contemporanea". Tendiamo infatti a dimenticare che l'aspettativa di vita dei nostri antenati era molto più breve della nostra. L'aspettativa di vita dei cacciatori-raccoglitori o dei primi agricoltori intorno al 10.000 a.C. era dell'ordine di 20-30 anni.

Se si considera che l'insorgenza del glaucoma si verifica intorno ai 50 anni, è facile dedurre che tale patologia di fatto non rappresentasse

un problema per il mantenimento e l'evoluzione dell'Homo Sapiens e che pertanto le criticità morfofunzionali sopra esposte non potessero essere rimosse dalla selezione naturale (13). Considerando però il marcato allungamento della vita umana, si potrebbe legittimamente ipotizzare che la neurodegenerazione glaucomatosa altro non sia che l'incapacità degli assoni delle RGC di far fronte alle minacce strutturali (lamina cribrosa) e funzionali (mancanza di conduttanza saltatoria) per un tempo eccessivo rispetto a quello per il quale erano state originariamente disegnate dall'evoluzione.

In altre parole, il glaucoma potrebbe avere origine da una sorta di sovvertimento del compromesso evolutivistico struttura/funzione che ha avuto luogo durante la filogenesi dell'occhio e che rappresentava un progetto anatomofunzionale destinato a garantire la visione solo per poche decadi.

### **La degenerazione assonale programmata**

Nel 1850, fu Augustus Volney Waller il primo a descrivere i cambiamenti morfologici assonali aventi luogo in seguito al taglio del nervo glossofaringeo della rana. Tali cambiamenti presero pertanto il nome di "degenerazione Walleriana" (14). Per quasi 150 anni, i processi biochimici e strutturali aventi luogo nella fibra nervosa danneggiata a livello del segmento distale sono stati ritenuti il risultato di una degradazione passiva delle strutture assonali (necrosi colliquativa o coagulativa). La scoperta fortuita del ceppo murino Wlds ha determinato però un drammatico mutamento di questa teoria (vedi in seguito) (15). L'interpretazione della degenerazione Walleriana è passata infatti da semplice evento passivo a esecuzione di un meccanismo attivo e geneticamente determinato. Attualmente tale

fenomeno viene definito “degenerazione assonale programmata” (PAD, programmed axonal degeneration) (14). I topi Wlds risultano essere portatori di un gene chimerico (Wallerian degeneration slow, Wlds) che codifica una proteina chimerica formata dall'enzima NMNAT1 e da un frammento dell'ubiquitina. Mentre NMNAT1 è un enzima nucleare che sintetizza NAD, l'ubiquitina è una proteina citosolica.

Ne deriva che il gene anomalo Wlds rappresenta una NMNAT1 che invece di stare nel nucleo si localizza nel citoplasma dove, normalmente, la sintesi di NAD è garantita dalla NMNAT2. In pratica, i topi mutati Wlds hanno nel citoplasma delle loro cellule, neuroni compresi, sia NMNAT1 mutata (Wlds) sia NMNAT2.

È emerso che gli assoni dei topi Wlds risultano essere decisamente resistenti alla degenerazione Walleriana, una caratteristica, quest'ultima, che tende ad indicare un coinvolgimento della sintesi del NAD nel processo di degenerazione assonale (14). Ad oggi è ben appurato che a livello assonale la sintesi di NAD è critica a causa della intrinseca instabilità di NMNAT2 e della necessità del suo trasporto energia dipendente lungo gli assoni (16, 17). Numerosi studi hanno dimostrato che, in seguito alla sofferenza assonale, sia il conseguente deficit di trasporto di NMNAT2 che la sua intrinseca instabilità causano una grave riduzione della disponibilità di NAD nell'assone. Quest'ultimo, pertanto, perde la capacità di consumare glucosio e far respirare i mitocondri. Ne deriva inevitabilmente un grave deficit bioenergetico che scatena la degenerazione assonale. Poiché questo non avviene nei topi Wlds, oggi sappiamo che mantenere efficiente la sintesi di NAD negli assoni sofferenti è una strategia chiave per mantenere la funzione e l'integrità (18). In pratica, nei

topi Wlds la sofferenza assonale non si verifica perché la proteina mutata wlds che ha funzione NMNAT1 vicaria la perdita di funzione della NMNAT2 endogena. Ma c'è di più. Recenti studi hanno dimostrato che al fenomeno di degenerazione assonale prende giuoco un altro enzima che prende il nome di SARM1. Quest'ultimo è un potente amplificatore della PAD (19). La proteina SARM1 è un'idrolasi del NAD, la cui attività è regolata in maniera opposta dal NAD e dal suo precursore metabolico NMN. Il NAD previene l'attivazione di SARM1, mentre l'NMN l'attiva (20, 21). Pertanto, in condizioni fisiologiche, il mantenimento dell'omeostasi assonale del NAD è in grado di prevenire l'attivazione di SARM1. Tuttavia, in seguito a un danno assonale, l'attività ridotta di NMNAT2 comporta una deplezione dei livelli di NAD e un accumulo di quelli di NMN, comportando dunque un incremento dell'attività di SARM1 che riduce ulteriormente i contenuti di NAD a causa della sua attività NADasica (22). L'attivazione di SARM1 appare dunque esplicare un ruolo deleterio in corso di PAD, poiché scatena un'insufficienza bioenergetica irreversibile culminante nella degenerazione assonale (Figura 2). L'inibizione di SARM1 è infatti capace di garantire neuroprotezione in modelli sperimentali di neurodegenerazione assonale anche glaucomatosa (18, 19).

#### **Inibizione della PAD: una nuova strategia neuroprotettiva nel trattamento del glaucoma**

La ricerca e lo sviluppo di strategie farmacologiche volte a inibire la PAD nel glaucoma stanno suscitando sempre più interesse da parte della comunità scientifica (Figura 2). Sia la mutazione Wlds che la soppressione di SARM1 nei modelli murini di glaucoma mostrano una protezione delle RGC (3, 23, 24). In uno studio pionieristico,

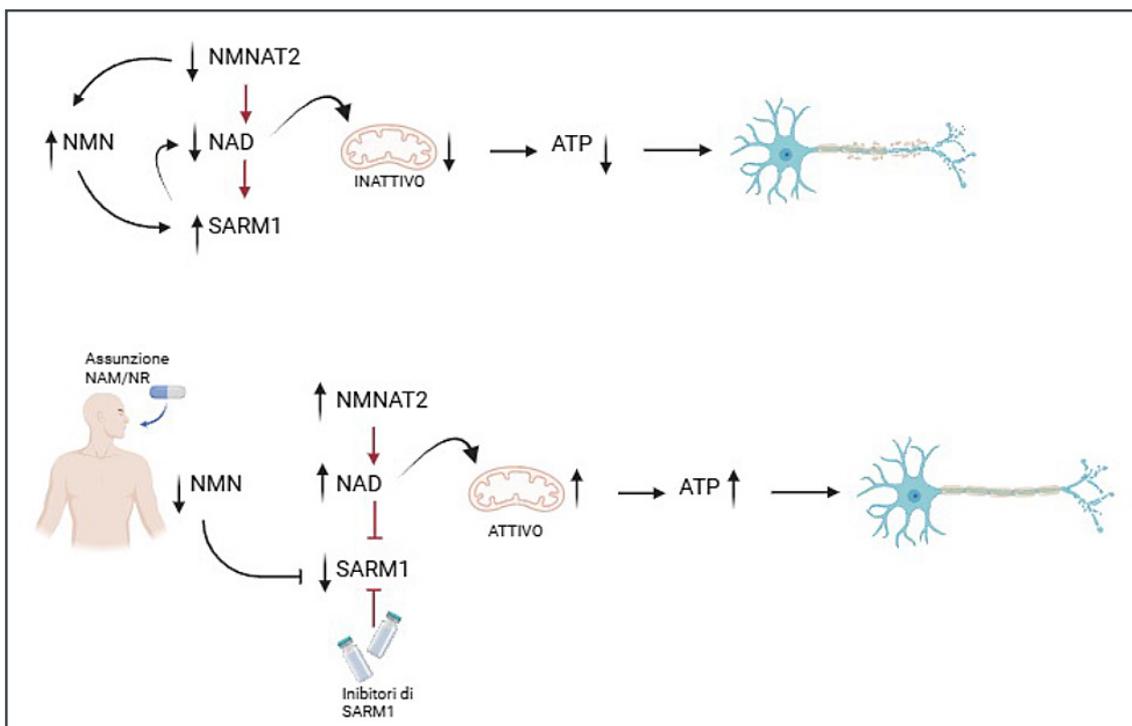


Figura 2 - Lo schema in alto evidenzia il pathway molecolare riscontrato a livello degli assoni delle RGC in pazienti glaucomatosi, dove si nota come un incremento dei livelli di NMN, unito ad una down regolazione di NMNAT2, comporti una maggiore attivazione di SARM1 e un significativo ed ulteriore decremento dei livelli intracellulari di NAD. Tutti eventi che comportano una sofferenza mitocondriale, che sfocia in una degenerazione assonale. Di contro, lo schema in basso dimostra come un'integrazione quotidiana di precursori metabolici del NAD come nicotinamide (NAM) o nicotinamide riboside (NR), così come una contemporanea inibizione di SARM1, determini un mantenimento bioenergetico, la conservazione dell'integrità assonale e una neuroprotezione (immagine ottenuta mediante BioRender.com).

Williams e collaboratori hanno studiato gli effetti neuroprotettivi della nicotinamide, il precursore metabolico del NAD, somministrata per via orale nei topi DBA2J.

La nicotinamide è il precursore metabolico del NAD, il quale insieme all'acido nicotinico, costituisce il complesso della vitamina B3. Gli autori dimostrano che i topi affetti da glaucoma e trattati in maniera cronica con nicotinamide (550 mg/Kg, quotidianamente) sia a fini preventivi (da 6 mesi d'età) che terapeutici (da 9 mesi d'età) mostrano un incremento dei livelli di NAD a livello retinico, una riduzione nella perdita delle RGC e una minor degenerazione nel nervo ottico, in aggiunta a un miglioramento delle funzioni valutate tramite elettroretinogramma (25). Da notare

inoltre che la dose di nicotinamide utilizzata non ha alcun impatto sull'ipertensione oculare dei topi, un chiaro indizio dell'azione di neuroprotezione diretta indotta dalla nicotinamide. A conferma di ciò, anche una dieta integrata con un altro precursore metabolico del NAD quale la nicotinamide riboside (NR) (1000 mg/Kg, quotidianamente) ha dimostrato efficacia nel ridurre la perdita delle RGC in due differenti modelli murini di glaucoma (trauma al nervo ottico o iniezione di microbiglie in camera anteriore) (26). Si noti che anche la somministrazione di piruvato (500 mg/Kg) in qualità di substrato energetico mitocondriale promuove la sopravvivenza e il funzionamento delle RGC in modelli di glaucoma nel topo e nel ratto (27), a dimostrazione di

come il supporto bioenergetico assonale (neuro-enhancement) promuova la neuroprotezione in corso di glaucoma. Va da sé che l'integrazione di NAD è anche utile a bloccare l'attivazione di SARM1, potenziando quindi la neuroprotezione nel glaucoma. Sebbene gli inibitori di SARM1 siano in corso di sviluppo e presentino effetti neuroprotettivi in vari modelli di PAD (20, 28-31), al momento l'inibitore di SARM1 meglio conosciuto e con miglior profilo di tollerabilità è la berberina (28, 32). Ovviamente, al fine di massimizzare la neuroprotezione nel glaucoma, strategie volte al mantenimento dei contenuti di NAD (con precursori metabolici come nicotinamide o nicotinamide riboside) concomitante all'inibizione di SARM1 (con molecole tipo berberina) sono senz'altro razionale, percorribili e foriere di sinergismo terapeutico (21, 33).

**Inibizione della degenerazione assonale programmata nel paziente glaucomatoso: prime evidenze di efficacia clinica**

In linea con i risultati preclinici sopra riportati, alcuni studi clinici pilota (cosiddetti proof of concept) dimostrano il potenziale terapeutico dell'integrazione dietetica con precursori del NAD nei pazienti glaucomatosi (34, 35). Gli effetti dell'integrazione orale di nicotinamide sono stati valutati in uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco e crossover. In questo studio i pazienti hanno ricevuto o placebo (N=23) o nicotinamide (N=26) ad una dose di 1.5 g al giorno per sei settimane, seguite da 3 g al giorno per altre sei settimane, in concomitanza con la terapia classica mirata a ridurre la pressione intraoculare. Mediante l'elettroretinogramma, è stato rilevato che l'ampiezza della risposta fotica negativa (PhNR) ha subito un miglioramento di oltre il 95% del coefficiente di

ripetibilità nel 9% e nel 23% dei pazienti trattati rispettivamente con placebo o nicotinamide (34). L'integrazione con la nicotinamide ha inoltre aumentato il rapporto tra l'ampiezza della risposta fotica negativa (PhNR) e l'ampiezza dell'onda b del 12,6%, mentre non è stato rilevato alcun cambiamento a tal proposito nella coorte ricevente placebo (34). È inoltre notevole il fatto che il miglioramento della deviazione media del campo visivo, di un valore  $\geq 1$ dB, abbia riguardato il 27% dei pazienti che ricevevano la nicotinamide e solo il 4% di coloro che assumevano il placebo (34).

Un secondo studio ha preso in esame gli effetti di una co-somministrazione di nicotinamide e piruvato secondo un protocollo a dosaggio crescente (nicotinamide da 1 a 3 g da assumere quotidianamente, in aggiunta al piruvato da 1,5 a 3 g sempre da assumere quotidianamente) per tre settimane. Sono stati sottoposti al trattamento 26 pazienti affetti da glaucoma, mentre altri 19 hanno ricevuto il placebo. I risultati ottenuti hanno dimostrato che i pazienti trattati con nicotinamide e piruvato erano più inclini a migliorare le localizzazioni nel test del campo visivo. Nel complesso la co-somministrazione di nicotinamide e piruvato ha determinato un miglioramento nei test di localizzazione di tre volte nei pazienti trattati rispetto a coloro che ricevevano placebo (35). In linea con questi dati, uno studio nutrizionale durato tre anni e condotto su 5780 individui ha riscontrato che un incremento nell'assunzione di nicotinamide di circa 28 mg al giorno, comportava una riduzione significativa nel rischio di incidenza del glaucoma (36). In aggiunta a questi studi, al momento è in corso uno studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllo, a gruppi paralleli, della durata di 24 mesi, mirato a comprendere

gli effetti di un'assunzione quotidiana di 300 mg di nicotinamide riboside (valutati mediante OCT e campo visivo) in 125 pazienti affetti da glaucoma (37).

L'entusiasmo che è nato da questi primi studi pilota ha inoltre indotto ad attivare ben 3 ulteriori trials clinici di fase 3 che si prefiggono di valutare gli effetti della nicotinamide assunta per via orale (2 g, quotidianamente), da sola o in associazione al piruvato sulla progressione del glaucoma ad angolo aperto (NCT05275738, NCT05405868 e NCT05695027). Ad ulteriore conferma del potenziale terapeutico della supplementazione di NAD nei pazienti glaucomatosi, un recente studio dimostra che, tra le varie cellule retiniche, le RGC hanno i più alti livelli di espressione degli enzimi che sintetizzano NAD a partire dai precursori metabolici. Questo dato da un lato dimostra che i precursori dietetici nicotinamide e nicotinamide riboside possono effettivamente essere trasformati in NAD dalle RGC, e dall'altro che le RGC cercano di supportare le loro funzioni visive ed evitare la neurodegenerazione proprio sostenendo la sintesi di NAD nei loro lunghi assoni proiettati all'encefalo (38).

### Considerazioni finali e prospettive future

La sofferenza del paziente glaucomatoso nonché i costi relativi al trattamento della patologia costituiscono un grave problema clinico, terapeutico e farmaco-economico. L'incapacità della normalizzazione della pressione intraoculare di

contrastare efficacemente la progressione del glaucoma è un chiaro monito a identificare strategie neuroprotettive da affiancare agli attuali e futuri ipotensivanti (3). In questo contesto, l'aver individuato nell'integrazione del NAD assonale una strategia sicura e con le prime evidenze di efficacia clinica, ha significativamente rinvigorito l'entusiasmo per la neuroprotezione in corso di glaucoma (34, 35). Tuttavia, rimangono domande e sfide irrisolte. Nei prossimi anni, saremmo in grado di verificare se le strategie terapeutiche capaci di contrastare l'innescamento della degenerazione assonale programmata tramite precursori metabolici del NAD e/o inibitori di SARM1 si potranno tradurre in trattamenti neuroprotettivi destinati ai pazienti glaucomatosi. Si noti che analoghi approcci potrebbero essere rilevanti anche per il trattamento di ulteriori patologie retiniche quali la neuropatia ottica di Leber (39, 40).

L'esperienza fin qui maturata nel campo della neuroprotezione ci impone di considerare la possibilità che queste terapie di supporto assonale non risulteranno in grado di arrestare ma solamente di ritardare la morte delle RGC. Ne ricaveremo allora l'insegnamento che l'obiettivo terapeutico dell'oftalmologo sarà quello di intervenire quanto più precocemente possibile per aiutare il paziente che invecchia a sostenere la bioenergetica dei suoi nervi ottici durante gli anni di vita che la moderna medicina gli permette di aggiungere alla sua esistenza.

### REFERENCES

1. Al-Timimi Z, Huang-Lung J, Keay L, Healey P, Yang E, Dunn H. A Systematic Review of Glaucoma Diagnosis in Prevalence Studies and Quality of Reporting. *J Glaucoma*. 2023;32(2023):874-84.
2. Almasieh M, Levin LA. Neuroprotection in Glaucoma: Animal Models and Clinical Trials. *Annu Rev Vis Sci*. 2017;3(2017):91-120.
3. Tribble JR, Hui F, Quintero H, El Hajji S, Bell K, Di Polo A, Williams PA. Neuroprotection in glaucoma: Mechanisms beyond intraocular pressure lowering. *Mol Aspects Med*. 2023;92(2023):101193.

4. Williams PA, Harder JM, John SWM. Glaucoma as a Metabolic Optic Neuropathy: Making the Case for Nicotinamide Treatment in Glaucoma. *J Glaucoma*. 2017;26(2017):1161-8.
5. Howell GR, Libby RT, Jakobs TC, Smith RS, Phalan FC, Barter JW, et al. Axons of retinal ganglion cells are insulted in the optic nerve early in DBA/2J glaucoma. *J Cell Biol*. 2007;179(2007):1523-37.
6. Inoue H, Okada Y. Roles of volume-sensitive chloride channel in excitotoxic neuronal injury. *J Neurosci*. 2007;27(2007):1445-55.
7. Howell GR, Soto I, Libby RT, John SW. Intrinsic axonal degeneration pathways are critical for glaucomatous damage. *Exp Neurol*. 2013;246(2013):54-61.
8. Strickland RG, Garner MA, Gross AK, Girkin CA. Remodeling of the Lamina Cribrosa: Mechanisms and Potential Therapeutic Approaches for Glaucoma. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2022).
9. Anderson DR, Hendrickson A. Effect of intraocular pressure on rapid axoplasmic transport in monkey optic nerve. *Invest Ophthalmol*. 1974;13(1974):771-83.
10. Sakugawa M, Chihara E. Blockage at two points of axonal transport in glaucomatous eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1985;223(1985):214-8.
11. Hopkins AA, Murphy R, Irnaten M, Wallace DM, Quill B, O'Brien C. The role of lamina cribrosa tissue stiffness and fibrosis as fundamental biomechanical drivers of pathological glaucoma cupping. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2020;319(2020):C611-C23.
12. Powell S, Irnaten M, O'Brien C. Glaucoma - 'A Stiff Eye in a Stiff Body'. *Curr Eye Res*. 2023;48(2023):152-60.
13. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(2014):2081-90.
14. Coleman MP, Freeman MR. Wallerian degeneration, wld(s), and nmnat. *Annu Rev Neurosci*. 2010;33(2010):245-67.
15. Lyon MF, Ogunkolade BW, Brown MC, Atherton DJ, Perry VH. A gene affecting Wallerian nerve degeneration maps distally on mouse chromosome 4. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(1993):9717-20.
16. Fortunato C, Mazzola F, Raffaelli N. The key role of the NAD biosynthetic enzyme nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase in regulating cell functions. *IUBMB Life*. 2022;74(2022):562-72.
17. Ico JD, Thompson PR. The chemical biology of NAD(+) regulation in axon degeneration. *Curr Opin Chem Biol*. 2022;69(2022):102176.
18. Coleman MP, Hoke A. Programmed axon degeneration: from mouse to mechanism to medicine. *Nat Rev Neurosci*. 2020;21(2020):183-96.
19. Figley MD, DiAntonio A. The SARM1 axon degeneration pathway: control of the NAD(+) metabolome regulates axon survival in health and disease. *Curr Opin Neurobiol*. 2020;63(2020):59-66.
20. Shi Y, Kerry PS, Nanson JD, Bosanac T, Sasaki Y, Krauss R, et al. Structural basis of SARM1 activation, substrate recognition, and inhibition by small molecules. *Mol Cell*. 2022;82(2022):1643-59 e10.
21. Figley MD, Gu W, Nanson JD, Shi Y, Sasaki Y, Cunnea K, et al. SARM1 is a metabolic sensor activated by an increased NMN/NAD(+) ratio to trigger axon degeneration. *Neuron*. 2021;109(2021):1118-36 e11.
22. Di Stefano M, Nascimento-Ferreira I, Orsomando G, Mori V, Gilley J, Brown R, et al. A rise in NAD precursor nicotinamide mononucleotide (NMN) after injury promotes axon degeneration. *Cell Death Differ*. 2015;22(2015):731-42.
23. Liu P, Chen W, Jiang H, Huang H, Liu L, Fang F, et al. Differential effects of SARM1 inhibition in traumatic glaucoma and EAE optic neuropathies. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2023;32(2023):13-27.
24. Ko KW, Milbrandt J, DiAntonio A. SARM1 acts downstream of neuroinflammatory and necroptotic signaling to induce axon degeneration. *J Cell Biol*. 2020;219(2020).
25. Williams PA, Harder JM, Foxworth NE, Cochran KE, Philip VM, Porciatti V, et al. Vitamin B(3) modulates mitochondrial vulnerability and prevents glaucoma in aged mice. *Science*. 2017;355(2017):756-60.
26. Zhang X, Zhang N, Chrenek MA, Girardot PE, Wang J, Sellers JT, et al. Systemic Treatment with Nicotinamide Riboside Is Protective in Two Mouse Models of Retinal Ganglion Cell Damage. *Pharmaceutics*. 2021;13(2021).
27. Harder JM, Guymier C, Wood JPM, Daskalaki E, Chidlow G, Zhang C, et al. Disturbed glucose and pyruvate metabolism in glaucoma with neuroprotection by pyruvate or rapamycin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(2020):33619-27.
28. Loring HS, Parelkar SS, Mondal S, Thompson PR. Identification of the first noncompetitive SARM1 inhibitors. *Bioorg Med Chem*. 2020;28(2020):115644.
29. Hughes RO, Bosanac T, Mao X, Engber TM, DiAntonio A, Milbrandt J, et al. Small Molecule SARM1 Inhibitors Recapitulate the SARM1(-/-) Phenotype and Allow Recovery of a Metastable Pool of Axons Fated to Degenerate. *Cell Rep*. 2021;34(2021):108588.
30. Bratkowski M, Burdett TC, Danao J, Wang X, Mathur P, Gu W, et al. Uncompetitive, adduct-forming SARM1 inhibitors are neuroprotective in preclinical models of nerve injury and disease. *Neuron*. 2022;110(2022):3711-26 e16.

31. Khazma T, Golan-Vaishenker Y, Guez-Haddad J, Grossman A, Sain R, Weitman M, et al. Correction: A duplex structure of SARM1 octamers stabilized by a new inhibitor. *Cell Mol Life Sci.* 2023;80(2023):68.
32. Wang S, Zhang Y, Lou J, Yong H, Shan S, Liu Z, et al. The therapeutic potential of berberine chloride against SARM1-dependent axon degeneration in acrylamide-induced neuropathy. *Phytother Res.* 2023;37(2023):77-88.
33. Loreto A, Antoniou C, Merlini E, Gilley J, Coleman MP. NMN: The NAD precursor at the intersection between axon degeneration and anti-ageing therapies. *Neurosci Res.* 2023(2023).
34. Hui F, Tang J, Williams PA, McGuinness MB, Hadoux X, Casson RJ, et al. Improvement in inner retinal function in glaucoma with nicotinamide (vitamin B3) supplementation: A crossover randomized clinical trial. *Clin Exp Ophthalmol.* 2020;48(2020):903-14.
35. De Moraes CG, John SWM, Williams PA, Blumberg DM, Cioffi GA, Liebmann JM. Nicotinamide and Pyruvate for Neuroenhancement in Open-Angle Glaucoma: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2022;140(2022):11-8.
36. Taechameekietichai T, Chansangpetch S, Peerawaranun P, Lin SC. Association between Daily Niacin Intake and Glaucoma: National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutrients.* 2021;13(2021).
37. Leung CKS, Ren ST, Chan PPM, Wan KHN, Kam AKW, Lai GWK, et al. Nicotinamide riboside as a neuroprotective therapy for glaucoma: study protocol for a randomized, double-blind, placebo-control trial. *Trials.* 2022;23(2022):45.
38. Tribble JR, Hagstrom A, Jusseaume K, Lardner E, Wong RC, Stalhammar G, Williams PA. NAD salvage pathway machinery expression in normal and glaucomatous retina and optic nerve. *Acta Neuropathol Commun.* 2023;11(2023):18.
39. Sasaki Y, Kakita H, Kubota S, Sene A, Lee TJ, Ban N, et al. SARM1 depletion rescues NMNAT1-dependent photoreceptor cell death and retinal degeneration. *Elife.* 2020;9(2020).
40. Cimaglia G, Votruba M, Morgan JE, Andre H, Williams PA. Potential Therapeutic Benefit of NAD(+) Supplementation for Glaucoma and Age-Related Macular Degeneration. *Nutrients.* 2020;12(2020).

**Amedeo Lucente***Oculista Libero Professionista*

## Il museo Savitsky a Nokus e il duro prezzo della libertà

Nokus è una città di poco più di 300.000 abitanti dell'Uzbekistan, uno dei due Stati al mondo che oltre a non avere sbocchi sul mare confina con Stati anch'essi privi di sbocco sul mare. È la capitale della repubblica autonoma del Karakalpakstan, un'immensa regione desertica nell'Asia centrale. Tra gli edifici privati e pubblici di stampo sovietico a Nokus si trova, come una perla nel deserto, uno dei musei più stupefacenti del Continente asiatico: il Museo Savitsky.

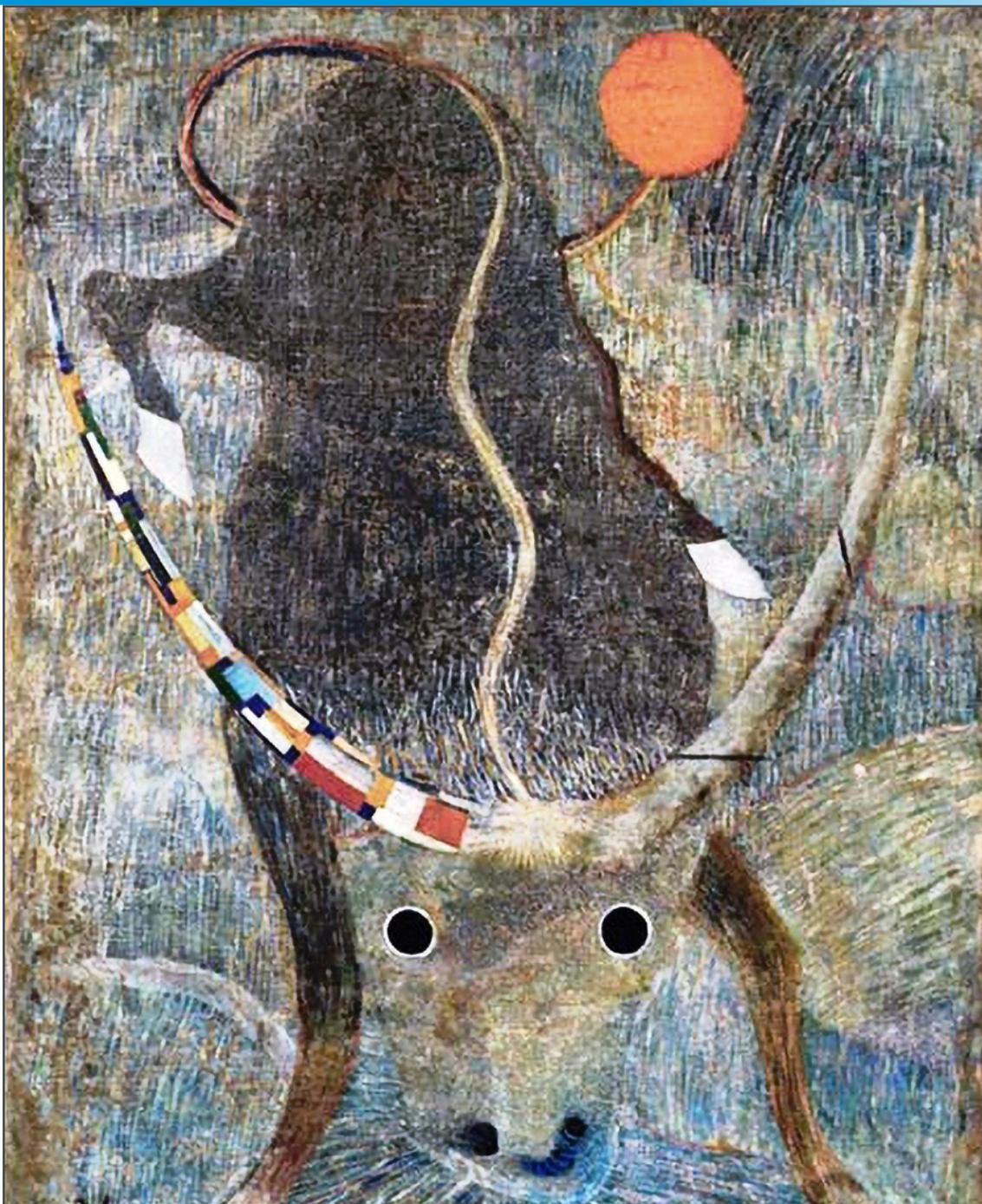
Igor Savitsky (1915-1984), pittore e archeologo sovietico, riuscì a collezionare durante la sua vita un grande numero di capolavori pittorici delle avanguardie russe, uzbeke e turkmene, più alcuni personali disegni e dipinti. Proprio l'isolamento del Karakalpakstan gli permise di preservare molti di questi tesori, circa 81.500 tra disegni e quadri, messi al bando dalla censura sovietica che altrimenti sarebbero stati distrutti. Gli autori di queste straordinarie opere furono perseguitati dal regime, imprigionati, deportati, epurati durante le purghe staliniane. Erano autori condannati come nemici di classe; molti furono uccisi o uscirono dai lager gravemente malati. Il museo di Nokus, per la bellezza dei capolavori custoditi, è conosciuto nel mondo

come il "Louvre delle Steppe" ovvero il "Louvre delle avanguardie russe". La collezione d'arte d'avanguardia del Museo è una delle più pregiate al mondo, seconda per dimensioni solo a quella del Museo di San Pietroburgo. In totale, il museo ha circa 10.000 opere d'arte d'avanguardia, tra cui dipinti, stampe, sculture e illustrazioni.

Tra gli altri capolavori sono custoditi circa 100 dipinti di Aleksandr Volkov, più di qualsiasi altro museo al mondo. Considerato il padre dell'avanguardia uzbecka, Volkov sperimentò il cubismo e il costruttivismo.

Il museo ha anche 1.000 dipinti, schizzi e lavori di Tarasov oltre 400 dipinti e 1.600 grafici di Stavrovskij. Sono custodite anche le uniche opere d'arte sopravvissute di Vladimir Lysenko, incluso "Il Toro", diventato emblema famoso del museo. Pezzo forte della collezione di Nokus "Il Toro" dell'artista bielorusso Vladimir Lysenko, originariamente chiamato "I fascisti avanzano", è il quadro più intimamente associato al museo. La censura sovietica lo considerò sovversivo; Lysenko fu internato anche per quest'opera in un manicomio per 15 anni dal quale ne uscì paralizzato ed estremamente malato.

L'olio su tela 35,3cm x 45,5cm venne interpretato



"Il Toro" di Vladimir Lyenko - Olio su tela.

dal regime sovietico con congetture le più assurde e fantasiose. Ogni particolare del disegno fu inteso raffigurante simboli antisovietici. Così le corna del toro furono interpretate come la violenza del regime verso gli oppositori, gli occhi come le spie della polizia segreta. Quell'opera divenne, in definitiva, l'emblema più rappresentativa del dissenso intellettuale verso

il comunismo, come il quadro più dissacrante del regime. Quando trascuriamo di tutelare ed apprezzare la nostra democrazia, dando per scontate e ovvie la nostra libertà di pensiero e di parola, dovremmo ricordarci del museo Savitsky a Nakus, delle opere lì esposte, delle pene che gli artisti di quelle opere dovettero subire pur di non rinunciare alla propria libertà.