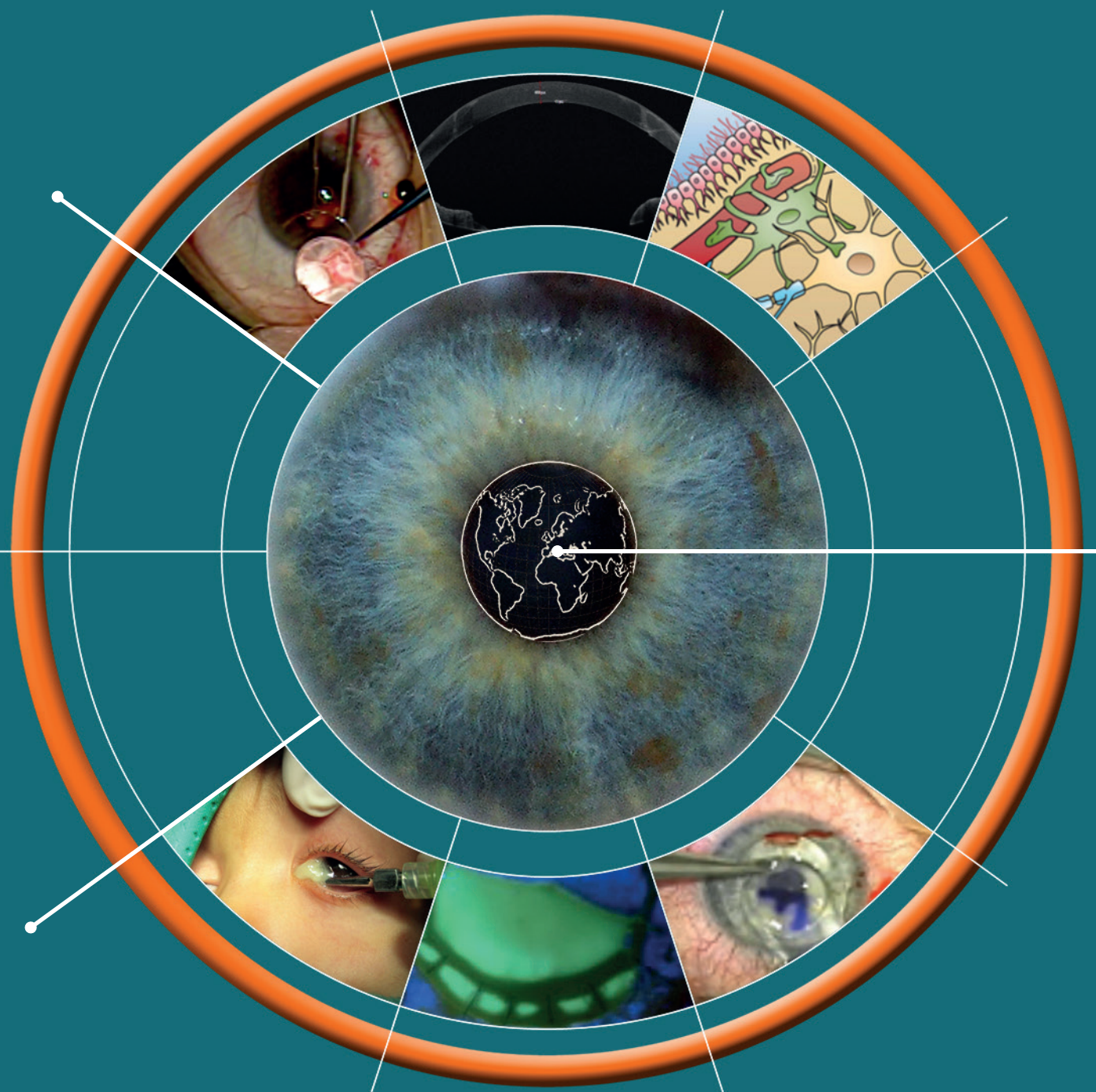


# oftalmologia

Anno XII - 2021

# *domani*

I Quadrimestre  
Gennaio - Aprile 2021



# s o m m a r i o

**COSA LEGGERETE IN QUESTA EDIZIONE** P. **3**

*Antonio Rapisarda*

**LE INTERVISTE DI OFTALMOLOGIA DOMANI** P. **6**

**Intervista al Prof. Pasquale Aragona**

*a cura di Amedeo Lucente*

**TECNICHE CHIRURGICHE** P. **11**

**Fissazione sclerale con tecnica Ab Esterno in assenza di supporto capsulare**

*Roberto Bonfili, Luigi Petitti, Stefano Tricarico*

**CHERATOPLATICA LAMELLARE ANTERIORE** P. **15**

**DALK su precedente chirurgia corneale: casi complessi**

*A. Pocobelli, C. Komaiha, L. De Carlo, N. Boni, R.A.M. Colabelli Gisoldi*

**PATOLOGIE DEGENERATIVE DELLA CORNEA** P. **21**

**Cheratite neurotrofica: diagnosi e trattamento. La nostra esperienza**

*Giuseppe Giannaccare, Massimiliano Borselli, Vincenzo Scorcia*

**OFTALMOLOGIA PEDIATRICA** P. **25**

**L'ostruzione congenita del dotto nasolacrimale**

*Paolo Capris*

**OPACITÀ CORNEALE** P. **35**

**Cheratoplastica a fungo assistita da laser a femtosecondi**

*Carlo Cagini, Marco Messina, Francesco Piccinelli, Giuseppe Lomurno, Alessandro Lupi,*

*Francesco Della Lena, Davide Tucci*

**PATOLOGIE VITREORETINICHE** P. **40**

**Cellule retiniche della glia & membrana limitante interna**

*Amedeo Lucente*

**LEGISLAZIONE** P. **55**

**Articolo 13 D.Lgs. 24/2017**

*Roberto Bonfili, Vitantonio Amodio*

oftalmologiadomani

Anno XII - I Quadrimestre

Gennaio-Aprile 2021

**Soci Fondatori:**

Costantino Bianchi

Antonio Rapisarda

**Direttore**

**Responsabile:**

Antonio Rapisarda

**Vice Direttore:**

Amedeo Lucente

**Scientific Board:**

Romeo Altafini

Paolo Angeletti

Aldo Caporossi

Odile Correnti

Stefano Fichera

Michele Figus

Emilia Gallo

Daniela Lombardo

Tommaso Salgarello

oftalmologiadomani@jaka.it

**Progetto grafico  
e impaginazione:**

**Jaka**  
CONGRESSI

Jaka Congressi

Via della Balduina, 88

00136 Roma

www.jaka.it

**Art**

Simona Pelosi

s.pelosi@jaka.it

# Cosa leggerete in questa edizione



Antonio Rapisarda

Il nuovo anno parte con la pandemia che non demorde e con i vaccini che tardano ad arrivare in numero sufficiente. Pensavamo un anno fa, all'inizio del lockdown, che tutto si sarebbe risolto in estate, con il caldo. Speravamo che il clima potesse, più delle mascherine che scarseggiavano, favorire la scomparsa o quanto meno il rallentamento dell'infezione. La tregua estiva ha avuto, purtroppo, solo uno sprazzo momentaneo, fugace, favorendo nuovi contatti, e con essi dilaganti fiammate epidemiche. Con 110.000 vittime a marzo 2021 in Italia e circa 3.000.000 nel mondo, risultato purtroppo non definitivo, la pandemia travolge tutti e tutto; gli stati si sono trovati largamente impreparati, e il virus sta avendo la meglio. La nostra Rivista inizia quest'anno editoriale on line con argomenti di pregio, perché eccellenti sono gli autori, tutti con pedigree di primo piano, di rilevanza non solo nazionale. Con l'augurio di un ritorno alla vita sociale e congressuale normale, confermo il nostro impegno a favore dell'Oftalmologia Italiana per lo sviluppo delle conoscenze della nostra disciplina, sempre aperto alla discussione e al confronto.

- **Roberto Bonfili** propone una nota sull'articolo 13 della legge Gelli (24/2017) che tratta "L'Obbligo di comunicazione all' esercente la professione sanitaria del giudizio basato sulla sua responsabilità" e, coadiuvato Stefano Tricarico e Luigi Petitti, uno studio retrospettivo per valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine della fissazione sclerale con tecnica chirurgica ab esterno in pazienti con insufficiente supporto capsulare. La sua casistica retrospettiva, di tutto rispetto, è

di 57 occhi di 57 pazienti operati in un decennio dal 2009 al 2019 nel Dipartimento di Neuroscienze, Testa e Collo dell'Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini di Roma da lui diretta, dopo che Vincenzo Petitti ha lasciato per raggiunti limiti d'età. L'efficacia e la sicurezza degli interventi sono state valutate oltre con l'acuità visiva, anche per le eventuali complicanze precoci e tardive. La corretta gestione dell'afachia in caso di mancato supporto capsulare resta un tema dibattuto. Numerose le tecniche proposte, con differenti profili di sicurezza ed efficacia. Le moderne lenti da camera anteriore "open loop" e le lenti a fissazione sclerale hanno negli adulti un outcome simile; il dibattito su quale sia la scelta migliore resta tuttavia aperto, non concluso, foriero di ulteriori studi ed approfondimenti. Il risultato visivo post operatorio resta il dato più significativo da perseguire e ricercare, e la scelta finale è del chirurgo in base alla sua esperienza. La Scuola formativa ricevuta dal suo Maestro Vincenzo Petitti, e l'influenza assorbita dalla frequentazione con Sandro Schirru, hanno portato ad una assoluta maturità chirurgica di Roberto, che resta "uomo da camera operatoria", anche se il suo impegno sindacale, non meno lusinghiero ed apprezzabile, lo proietta nei temi sociali. Grazie Roberto del tuo contributo.

- **Augusto Pocobelli** e collaboratori ci intrattengono sulla cheratoplastica lamellare anteriore profonda DALK in quei casi in cui l'anatomia del segmento anteriore è alterata da precedenti interventi chirurgici o para-chirurgici. Augusto riporta i risultati di 3 occhi di 3 pazienti precedentemente sottoposti rispettivamente

a cheratotomia radiale RK, cheratoplastica perforante PK, cheratoplastica lamellare laser a eccimeri-assistita ELLK. La DALK viene descritta in ogni suo sviluppo. L'autore, chirurgo corneale da tutti riconosciuto, affina la tecnica chirurgica e, nello stesso tempo, sceglie di volta in volta le modalità di esecuzione più opportune per ottenere un piano profondo stromale omogeneo. Tra le procedure più comunemente eseguite, cheratoplastica lamellare anteriore ALK manuale, DALK – descemetica e pre-descemetica, ALK microcheratomo-assistita e la ALK laser a femtosecondi-assistita, la scelta è ricaduta, nei casi riportati, nella pneumodissezione "big bubble" di Anwar, che prevede una dissezione manuale. I lusinghieri risultati raggiunti permettono di offrire al paziente una migliore qualità della visione, eliminando l'interfaccia stroma-stroma, fonte di tante fastidiose aberrazioni ottiche. Grazie Augusto; la tua autorevolezza in questo campo indurrà presto alla Redazione di Oftalmologia Domani di chiederti altri preziosi contributi come quello ora offerto.

- **Giuseppe Giannaccare**, coadiuvato da Massimiliano Borselli della Clinica Oculistica di Catanzaro diretta da Vincenzo Scoria, che condivide l'articolo, ci propone una Review sulla cheratite neurotrofica, patologia degenerativa della cornea causata da un danno a carico della branca oftalmica del trigemino. Il quadro clinico, caratterizzato dalla riduzione della sensibilità corneale, spesso difficilmente rilevabile, che nelle forme più gravi può essere del tutto assente, è variegato, fino a forme molto gravi. La formazione di un'ulcera della cornea, non raramente ribelle alla terapia, è la conseguenza del deficit d'innervazione corneale instauratosi. L'articolo traccia sapientemente l'iter diagnostico-terapeutico nella gestione dei pazienti con questa difficile patologia, supportato da alcuni casi clinici particolarmente significativi. Dalla prima linea di trattamento con sostituti lacrimali e lenti a contatto, si passa all'autosiero, al trattamento con nerve growth factor e, infine, alla neurotizzazione corneale. Il rapido e veloce excursus proposto è avvincente, e risponde soddisfacentemente alle incognite che il lettore si pone. Il supporto scientifico che Giannaccare apporta alla sapiente condotta delle problematiche corneali si avverte, dando ancor maggior prestigio agli studi e ricerche sulla cornea, punta di diamante dell'attività chirurgica della scuola calabrese, da più parti riconosciuta, elevandola ulteriormente.

- **Paolo Capris** tratta dell'ostruzione congenita del

dotto nasolacrimale. È un'affezione frequente nel neonato e nella prima infanzia, con risoluzione spontanea nella maggioranza dei casi; resta tuttavia elemento di grande preoccupazione per i genitori. Il massaggio del sacco lacrimale è il primo tentativo proposto e adottato; una modesta percentuale di casi necessita però di un provvedimento chirurgico; il sondaggio del dotto nasolacrimale è l'intervento di scelta, spesso risolutore. La sua tempistica è tuttora oggetto di differenti orientamenti. L'autore, con grande esperienza sull'argomento, descrive e propone alcuni accorgimenti nell'esecuzione di questa procedura chirurgica con l'obiettivo di favorirne e aumentarne il successo. L'impianto di uno stent nel corso del primo o di un eventuale successivo intervento, è indicato in caso di recidiva; in caso di un definitivo fallimento, la dacriocistorinostomia resta l'unica via d'uscita, da programmare in età successiva. L'esperienza personale di Paolo e dei suoi validi collaboratori dell'Ospedale Pediatrico Giannina Gaslini, che ha diretto con assoluta maestria ed efficacia fino a poco tempo fa, ha portato a proporre e adottare personali varianti tecniche dettagliatamente descritte. Quando l'esperienza è supportata dalla profonda conoscenza di una patologia, e porta a proporre protocolli personali, si sperimenta il miglior connubio tra scienza ed esperienza, tra dottrina e pratica. Grazie Paolo per il tuo dotto contributo e per la vicinanza dimostrata ad Oftalmologia Domani.

- **Carlo Cagini**, con i suoi validi collaboratori, ci parla della cheratoplastica a fungo assistita da laser a femtosecondi. La tecnica è particolarmente indicata nel trattamento di opacità corneali centrali a tutto spessore con un alto rischio di rigetto. I modi di esecuzione e i vantaggi sono sapientemente esposti dagli autori. La tecnica utilizzata associa i vantaggi della cheratoplastica perforante a quelli della lamellare anteriore, Deep Anterior Lamellar Keratoplasty DALK, sfruttando, da quest'ultima, il basso stimolo immunogeno e rischio di rigetto del lembo. La tecnica proposta nel 2005 da Busin e colleghi, consiste nel trapianto di un tessuto corneale composto di due parti: una prima lamella corneale superficiale costituita da epitelio e stroma ottenuta dal microcheratomo di diametro maggiore, e una seconda costituita da stroma profondo ed endotelio, con un diametro inferiore. I cinque occhi trattati, due cheratoconi avanzati, due opacizzazioni corneali per lesione traumatica e una distrofia corneale, hanno usufruito dell'uso del laser a femtosecondi che rende l'intervento più semplice rispetto all'impiego del

microcheratomo, originariamente proposto, offrendo una procedura standardizzata e riproducibile. Tuttavia l'intervento rimane impegnativo; l'esperienza di Carlo e della sua equipe permette sicurezza e, conseguentemente, i validi risultati riportati nell'articolo. Grazie Carlo per aver scelto la nostra Rivista.

- **Amedeo Lucente** questa volta ci porta su un terreno apparentemente infecondo di spunti scientifici e ricadute cliniche. Lo studio delle cellule gliari retiniche è sicuramente uno degli argomenti meno trattati e appetibili da descrivere. La ricerca accurata della bibliografia ha permesso tuttavia di trarre dettagli e riflessioni di vero pregio, con rilevanti ricadute nel management delle maculopatie. La passione verso la scoperta dei risvolti meno conosciuti porta Amedeo a considerazioni personali nella diagnostica per immagini, vera sua passione. Ogni articolo è una continua scoperta, un affascinante viaggio nel mondo dell'imaging, sempre più efficace e necessario in oftalmologia. Dopo un rapido excursus sui tempi e modi della scoperta

delle cellule gliari, si passa a descriverne il ruolo fisiopatologico, con particolare focus sulla membrana limitante interna. Oltre la discussione dei dati innovativi, nel corso della lettura emerge l'auspicio per la nascita e sviluppo di un imaging retinico cellulare "in live", ancora non disponibile, ma sicuramente auspicabile, come alcune innovazioni tecnologiche, con ragionato ottimismo, prospettano in tempi ragionevoli, facendone intravedere possibili attuazioni. Ancora grazie Amedeo per il tuo impegno a favore dei nostri lettori che ti seguono con costante e rinnovato interesse.

Buona lettura!



Dopo due anni d'interviste a colleghi importanti in lungo e in largo per la nostra penisola, continuiamo a incontrare e conoscere altri Oftalmologi, riferimento sicuro dell'eccellenza dell'Oculistica Italiana. Dopo questi trascorsi, tra domande provocatorie, sempre affettuose, di palese vicinanza, e risposte sincere che hanno evidenziato uno spaccato umano a volte sconosciuto, con percorsi culturali e scientifici di sicuro pregio, la Rivista continua la conoscenza del mondo dell'Oftalmologia Italiana che conta, che fa scuola, che produce scientificamente. Avvicineremo nuovi colleghi testimoni del loro successo professionale e delle strutture pubbliche o private che dirigono. La condivisione di esperienze e carriere di tanti leader irrobustisce lo spirito, specie dei giovani, nell'affrontare gli ostacoli che inevitabilmente incontreranno nel percorso professionale. Aspetti organizzativi e iter professionali tanto diversi sono emersi dai colloqui finora realizzati. I contatti sono stati sempre amichevoli, condivisi, a volte con toni affettuosi, incipit tutti distintivi del nostro agire, seguendo le originali ispirazioni e propositi dei fondatori della Rivista. Antonello Rapisarda ha condiviso questi percorsi fin dall'inizio e ora, con nuovi stimoli propulsivi e rinnovata forza d'idee, continua l'iniziale cammino intrapreso con brio speculativo e scientifico rivolto verso il futuro, con animo sempre indomito. Spesso, nelle risposte degli intervistati, sono emersi aspetti, aneddoti, vicende, opportunità culturali del tutto personali, vissute con impegno e solerzia non comune. I loro racconti ci hanno condotto attraverso percorsi professionali mai scontati o troppo facili, con ascese ma anche inaspettate pause. Gli aspetti umani e il carattere dei protagonisti delle nostre interviste sono emersi prepotenti nelle pieghe delle loro risposte, con toni di partecipazione, espressioni sempre dirette, asciutte, mai affettate, con positivi riscontri dai nostri lettori. E' questo il vero mondo dell'Oftalmologia Italiana: un panorama di professionalità variegato, propositivo, pronto al servizio verso la comunità, favorevole alla scienza, alla ricerca, aperto alle novità, animato da spirito critico e costruttivo, senza altre finalità se non la salute dei pazienti. Dagli intervistati mai



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

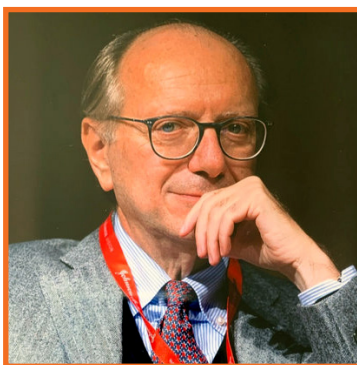
L'Oftalmologia Italiana merita al più presto di voltare pagina, volare alto, continuare nel cammino etico e scientifico di elevato profilo finora percorso, anche rinnovando collaborazioni internazionali, nel massimo rispetto personale, e con lo stile che la nostra storia associativa impone a noi tutti.



# Intervista al Prof. Pasquale Aragona

**Professore Ordinario presso l'Università degli Studi di Messina**

*Grazie Professore Pasquale Aragona a nome di tutta la Redazione, in particolar modo del Direttore Antonello Rapisarda per quest'intervista alla nostra Rivista, esperienza editoriale consolidata, sempre aperta sul mondo dell'Oftalmologia.*



*quale il diverso modo di procedere, le difficoltà, le possibilità che un giovane oftalmologo può trovare all'estero? C'è bisogno ieri come allora del salutare "calcio scientifico estero-filo" per diventare un oftalmologo di prestigio e, ancor di più, direttore di una cattedra universitaria?*

Le esperienze al Moorfields Eye Hospital, in particolare presso l'External Eye Diseases Department e il Contact lenses

*Professor Aragona come prima domanda per i lettori di **Oftalmologia Domani** vorrei che ci raccontasse per sommi capi l'exkursus professionale che ora la vede ordinario e titolare dell'Insegnamento di Oftalmologia, Direttore della Unità Operativa Complessa e Responsabile del Centro Regionale di Eccellenza per le patologie della superficie oculare dell'Università di Messina. Quali sono stati i momenti più significativi di questo prestigioso percorso? Quali i suoi Maestri e gli insegnamenti che hanno favorito, con forza e decisione, la sua scelta verso la ricerca in ambito universitario?*

L'interesse per la Superficie Oculare nacque quando il mio primo Maestro, il compianto Prof. Luigi Scullica, mi assegnò una Tesi di Laurea su uno studio biochimico e semeiologico del film lacrimale. Da quello studio sono nati i miei primi lavori scientifici e il mio interesse, che tutt'ora permane, per le problematiche relative alle malattie della Superficie Oculare.

Altri Maestri significativi per la mia crescita professionale in questo campo sono stati i Proff. Peter Wright e Roger Buckley del Moorfields Eye Hospital e Tony Bron dell'Università di Oxford, che ho avuto l'onore di frequentare successivamente.

*Alla fine degli anni Ottanta ha trascorso alcuni anni a Londra nei dipartimenti External Eye Diseases e Contact Lens Department del prestigioso Moorfield's Eye Hospital, il più antico e grande centro europeo per il trattamento, insegnamento e ricerca in campo oftalmologico. La sua passione verso la superficie oculare era allora, evidentemente, già chiaramente delineata. Cosa ricorda di quell'esperienza? L'ambiente di lavoro e di ricerca erano così tanto differenti dai nostri? Quale distanza ancora oggi esiste,*

Department, e all'Institute of Ophthalmology dell'Università di Londra, oltre che al Nuffield Laboratory dell'Università di Oxford, sono state certamente fondamentali per la mia formazione professionale e per l'imprinting metodologico nel campo della Ricerca.

Presso il Moorfields Eye Hospital, già all'epoca, ogni singola patologia oculare aveva il suo reparto super-specialistico con personale dedicato, per cui esistevano per esempio, la Clinica per le Malattie della Superficie Oculare, quella per le malattie della Sclera, quella per la Malattia Tiroidea Oculare, il Dipartimento di Contattologia, e così via. In tal modo poteva essere garantita una presa in carico di specifiche patologie oculari dalla diagnosi alla terapia.

Un altro aspetto, per l'epoca sicuramente innovativo, era la riunione mattutina di tutto il personale di reparto per definire il piano di lavoro della giornata. Questi momenti rappresentavano una preziosa occasione di approfondimento dei casi più complessi in quanto, talvolta, si verificavano accesi dibattiti tra esperti di grandissimo livello.

Le grandi competenze cliniche e metodologiche nel campo della ricerca erano sostenute, inoltre, dalla facilità di ottenere finanziamenti per la realizzazione dello studio e non erano ostacolate dalla burocrazia imperante dei nostri tempi. Infatti, se da un lato la burocrazia nasce dall'esigenza di osservare regole di trasparenza e di good clinical practice, spesso in Italia rallenta notevolmente l'attività di ricerca e lo sviluppo del lavoro scientifico.

Alla domanda se per diventare un oftalmologo "di prestigio" sia indispensabile andare all'Estero rispondo che, se una volta era indispensabile, oggi lo è molto meno perché la globalizzazione ha reso più facile l'accesso alle informazioni e alla possibilità di confronto e collaborazioni con

l'estero. Ritengo, però, che un periodo di frequenza presso un Centro di Eccellenza straniero possa rappresentare un'importante occasione di crescita personale prima che professionale e, quindi, non possa che far bene. In definitiva, se una volta era un momento fondamentale oggi non lo è più dal punto di vista meramente professionale.

Una cosa che certamente fa molto crescere in campo professionale è la partecipazione attiva ai Congressi Scientifici Internazionali. Questo fa sì che sia possibile uno scambio di conoscenze con colleghi di altri Paesi che poi permette di essere incluso in gruppi di lavoro molto importanti come è capitato a me.

***Il suo preminente interesse scientifico è stato da tempo per il trattamento delle malattie della superficie oculare e del segmento anteriore. È membro, tra l'altro, di alcuni dei più importanti gruppi di studio e consenso europei come OCEAN, Osmoprotection in Dry Eye - European Expert Group, ODYSSEY, che si interessa della diagnosi e trattamento dell'occhio secco severo, ECOS-G, che studia le patologie della superficie oculare connesse al glaucoma. È ormai tempo di elevare a rango di patologia maggiore l'ampio settore dell'occhio secco? Tale patologia, non scevra di sofferenza, dolore e ambascia per tanti pazienti, tanto da indurre, per fortuna raramente in casi estremi a gesti estremi, troppo spesso è sottovalutata o non adeguatamente diagnosticata. Cosa vuol dirci a tal proposito? Quale la sua esperienza umanamente più toccante su un'alterazione infiammatoria che può interessare fino al 35% della popolazione?***

Un ottimale funzionamento del Sistema Superficie Oculare e del Film Lacrimale, che ne rappresenta il prodotto finale, va ben oltre quel distretto in quanto è essenziale per una eccellente acuità visiva.

Lo sviluppo tecnologico che ha caratterizzato la nostra branca negli ultimi decenni ha portato sempre più in evidenza questo aspetto: infatti, sofisticati interventi di chirurgia refrattiva, cataratta, glaucoma e vitreo-retina, pur perfettamente riusciti dal punto di vista tecnico, possono lasciare il paziente insoddisfatto se vengono trascurate le alterazioni della superficie oculare precedenti all'intervento. Si pensi, per esempio, a chi, dopo essersi sottoposto a intervento di cataratta con impianto di lente premium, si accorge che il risultato visivo scadente e accusa sintomi di discomfort, conseguenti a una cattiva qualità del film lacrimale e della superficie oculare, che possono interferire gravemente con la qualità della vita.

Sono sempre presenti nella mia mente due pazienti affetti

da alterazioni della superficie oculare talmente gravi da indurli al suicidio. Da queste terribili esperienze ho imparato a non sottovalutare mai quanto riferito dai pazienti e a prestare grande attenzione a tutti i segni di malattia. Bisogna anche considerare che, a volte, può esistere una forte discrasia tra segni e sintomi soggettivi, per il ruolo che l'innervazione della superficie oculare ha nella genesi degli stessi, che possono essere superiori alla obiettività clinica.

***Tra le tante dolorose controversie che stiamo vivendo in questo oscuro periodo storico, terribile in ambito sanitario quanto nei rapporti societari, senza valutare ragioni e torti delle parti in causa, una delle tante polemiche messe in campo è stata la ricerca scientifica, l'ambiente universitario. Lei è autore di oltre 200 pubblicazioni scientifiche di pregio, di sicuro rilievo, molte di mia conoscenza. Com'è messo il mondo della ricerca in Italia? È veramente tutta una mezza farsa? Un mero accumulo di titoli fino all'ottenimento del risultato accademico, con cordate, scambi vicendevoli, ampio utilizzo della pratica "copia e incolla"? Mi sembra che lei continui proficuamente a studiare, a ricercare, a produrre, ad impegnarsi strenuamente nonostante abbia raggiunto ogni più elevato traguardo, e da tempo. Quale è la sua opinione, la sua esperienza? Siamo messi veramente così male in ambito universitario?***

Ringrazio molto per questa domanda che mi permette di fare il punto su un aspetto, a mio parere rilevante, che riguarda la qualità della Ricerca nel nostro Paese e, in particolare, in ambito universitario. Desidero partire da una considerazione: mai come in questo periodo colleghi italiani sono stati coinvolti in iniziative internazionali e chiamati a coprire prestigiosi incarichi internazionali, nonostante la quantità di investimenti pubblici per la ricerca, soprattutto in ambito universitario, non sia nemmeno paragonabile a quello di altri Paesi.

La Mission del Docente universitario illuminato è, oggi, quella di trasmettere agli allievi tutte le proprie conoscenze, senza remore né gelosie di mestiere, con la soddisfazione di creare una Scuola stimata e rispettata in ambito Nazionale e Internazionale. A fronte di comprensibili, legittime progettualità, gli attuali sistemi concorsuali impongono comunque una qualità oggettiva dei candidati, per altro incomparabilmente superiore rispetto al passato, il cui curriculum scientifico è facilmente verificabile da chiunque su qualificati motori di ricerca del settore (PubMed, Scopus, Web of Knowledge, etc.).



Piuttosto, un grande problema di oggi è la carenza di vocazioni in ambito accademico perché un giovane, che con grande sacrificio vuole intraprendere il percorso universitario, è consapevole che l'attesa potrebbe essere molto lunga e gravata da un compenso economico di gran lunga inferiore rispetto ad altre scelte lavorative, per esempio nel privato.

Inoltre, se i finanziamenti pubblici non saranno potenziati, i nostri giovani che vanno all'estero non torneranno in Patria, col conseguente impoverimento delle nostre strutture e della qualità della ricerca. Spero che i finanziamenti che arriveranno alla sanità per superare questo terribile periodo di pandemia siano utilizzati anche per favorire la formazione di posti di lavoro così da dare un futuro ai nostri giovani.

*L'Università di Messina, che vede la sua nascita nel lontano 1548 anche per intercessione di Ignazio di Loyola, religioso spagnolo, fondatore della Compagnia di Gesù, in seguito innalzato agli onori degli altari, potente congregazione di cui fa parte anche l'attuale Papa Francesco, è entrata per la prima volta nella classifica delle 1000 migliori Università al mondo, secondo le prestigiose classifiche ARWU, Academic Ranking of World Universities, QS, Quacquarelli Symonds e THE, Times Higher Education. Aspirare ad un'Accademia Universitaria elevata è quindi possibile anche nel Meridione? Quale è lo scotto più alto che il Sud deve ancora pagare rispetto ad altre aree più industrializzate del nostro territorio? Cosa manca veramente? Cosa necessita per elevare ulteriormente il prestigio delle Università italiane, e meridionali in particolare?*

Credo che il problema economico, con finanziamenti molto ridotti rispetto ai concorrenti sia certamente alla base del problema. Detto questo, è vero che come segnalato l'Università di Messina ha avuto una crescita significativa negli ultimi tempi conseguente al fatto che si è puntato molto sul rinnovamento tecnologico che ha permesso di restare al passo con realtà sicuramente più floride.

Il vero problema è che, accanto a settori in crescita e in grado di competere con strutture più avanzate, ci sono settori ancora negletti in cui non si è investito a sufficienza. Per quanto riguarda l'Università di Messina questo sta avvenendo anche in settori che fino a poco tempo fa erano poco sviluppati.

Il ranking della Università mondiali è certamente sostenibile se, oltre all'implementazione dei finanziamenti e delle

attività di ricerca, verrà creato un adeguato supporto amministrativo, ancora tallone d'Achille di molte Università Italiane, soprattutto del Meridione.

Su questo aspetto però voglio essere fiducioso e confesso che mi ha fatto molto piacere ritrovare il mio nome in posizione lusinghiera (tredicesimo oftalmologo) in una graduatoria mondiale di esperti di dry eye, redatta dalla società Americana Expertscape.com e che include, oltre a Oftalmologi, anche Reumatologi esperti di sindrome di Sjögren.

Al di là della soddisfazione personale, ritengo che il raggiungimento di traguardi come questo testimoni che l'impegno e l'onesto lavoro, anche in realtà periferiche come la mia, possa permettere di emergere e conquistare una posizione di rilievo in ambito internazionale.

*Lei è docente presso il corso Internazionale di Ricerca in Bioingegneria applicata alle Scienze Mediche e Biotecnologie dell'Università degli Studi di Messina. Quale è l'importanza delle conoscenze ingegneristiche in campo medico? L'apporto della matematica e dell'ingegneria, per fare un esempio, sta modificando molte nozioni sulla deformazione della papilla ottica IOP dipendente e conseguente danno assonale. Una base culturale matematica si rende sempre più necessaria, indispensabile per avvicinarci ad una prassi clinica più razionale, necessariamente più evoluta. Quali percorsi formativi dovrebbero aprirsi per favorire questo percorso? Condividi l'importanza dell'integrazioni culturali in campo medico? Auspica l'evoluzione verso una medicina più tecnologica, Hi-Tech?*

Certamente lo sviluppo di algoritmi che possano portare a facilitare diagnosi complesse e anche a percorsi di telemedicina, impongono che si faccia un uso sempre maggiore di integrazioni con altre realtà scientifiche e, tra queste, la matematica svolge un ruolo di rilievo come dimostrato dallo sviluppo sempre crescente dell'Intelligenza Artificiale anche in Oftalmologia.

Con questi presupposti è nato il Dottorato Internazionale di Ricerca in Bioingegneria dell'Università di Messina nel quale riusciamo a confrontarci con Bioingegneri e medici di altre specializzazioni nelle quali, comunque, lo sviluppo tecnologico è preminente.

È possibile così, dal confronto con i diversi metodi e le diverse tecnologie utilizzate in aree scientifiche diverse, poter realizzare un'implementazione tecnologica anche della nostra branca. Credo che questa sia la scommessa che siamo chiamati ad affrontare nel prossimo futuro. Trascurarla

significa precludersi ogni possibilità di rimanere aggiornati e competitivi sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico.

***Per dare un ampio ventaglio di autorevoli opinioni su un tema largamente sentito, non ultimo per importanza, le pongo la stessa domanda con cui ho deciso di terminare le mie interviste per Oftalmologia Domani. Il metodo di selezione scelto per l'ingresso alla Facoltà di Medicina e Chirurgia è quello giusto? E per entrare alle Scuole di Specializzazione? Si selezionano veramente i giovani migliori? Si rispettano le loro personali inclinazioni? Lei com'è messo con i quiz? Entrerebbe oggi in Medicina e Chirurgia? E alla Scuola di Specializzazione in Oftalmologia?***

Il ricorso ai quiz nasce dal tentativo di rendere il più obiettiva possibile la selezione degli studenti e degli specializzandi.

Per quanto riguarda la selezione degli studenti in medicina, credo che il vero problema sia che gli argomenti su cui si basano i quiz non sono in grado di definire veramente se, accanto ad una necessaria formazione nozionistica, ci sia anche quella che deve essere la qualità fondamentale per affrontare la professione del medico: cioè la vocazione al sacrificio e il rispetto per il paziente che deve essere la stella polare su cui centrare la propria attività.

Come Docente devo però constatare che, tranne clamorose eccezioni, la qualità degli studenti è molto migliorata rispetto a quando si entrava senza concorso di ammissione. Oggi trovare ragazzi che hanno difficoltà ad esprimersi propriamente in italiano è più raro e la qualità degli esami è senz'altro superiore.

Per quanto riguarda la Scuola di Specializzazione l'esame nazionale fa sì che oggi siano ammessi specializzandi provenienti da tutta Italia e non solo su base locale. Purtroppo alcune piccole città italiane, con poco appeal per qualità

di vita e difficoltà di collegamenti con le sedi di origine spesso vengono penalizzate in quanto i giovani, oltre alla formazione professionale, subiscono il fascino della grande metropoli. A questo punto per aumentare l'attrazione di Cliniche in città meno favorite diventa prioritaria la qualità dell'offerta formativa.

Noi puntiamo molto sull'attività chirurgica, che nella prima fase di apprendistato si avvale di un utilissimo simulatore dry-lab, uno dei pochissimi in Italia, con moduli per cataratta e vitreoretina, 3 punti wet-lab per chirurgia su occhi di animali, per arrivare progressivamente all'intervento sull'uomo. Inoltre, abbiamo una tecnologia d'avanguardia (microscopia confocale, OCT, Laser retinici di ultima generazione, etc...) per la diagnosi e terapia delle malattie della superficie oculare, il glaucoma e la retina.

Per quanto riguarda l'ultima parte della domanda, se fossi in grado oggi di sostenere i quiz di ammissione, la risposta è: non lo so! Sono entrato all'Università nel Novembre 1978, dopo aver passato una splendida, lunga estate.

Oggi credo che la prima cosa che questi ragazzi hanno perso con i quiz di ammissione è proprio quel periodo, bello e irripetibile, di spensieratezza. I quiz costringono a una presa di coscienza e di responsabilità più immediata e anche gli ultimi anni di liceo sono vissuti con la consapevolezza di dover affrontare un difficile ostacolo per poter realizzare i loro sogni.

Quindi, la preparazione è certamente superiore a quella che potevamo avere ai nostri tempi. Lo stesso vale per l'ammissione alla Scuola di Specializzazione: saprei rispondere alle domande di Oftalmologia che però sono davvero poche nel novero complessivo della prova. Sono entrato in Oftalmologia nel 1985 e da allora, per scelta, per non togliere tempo alla mia formazione specialistica, non ho fatto altro che l'Oftalmologo. Per capirci, quando ho mal di pancia... chiamo il medico! ■

# Fissazione sclerale con tecnica Ab Esterno in assenza di supporto capsulare



Roberto Bonfili<sup>1</sup>, Luigi Petitti<sup>2</sup>, Stefano Tricarico<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Azienda Ospedaliera S. Camillo, Roma - <sup>2</sup>Università Magna Grecia, Catanzaro

## Abstract

**Scopo del lavoro:** Studio retrospettivo per valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine della fissazione sclerale con tecnica chirurgica Ab Esterno in pazienti con insufficiente supporto capsulare.

**Materiali e metodi:** Lo studio include 57 occhi di 57 pazienti, sottoposti ad intervento chirurgico di impianto secondario di IOL a fissazione sclerale con tecnica Ab Esterno, da Luglio 2009 fino a Novembre 2019 presso il Dipartimento di Neuroscienze, Testa e Collo dell' Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma. L'efficacia e la sicurezza è stata valutata tramite BCVA pre e post operatoria e percentuale di complicanze post operatorie precoci e tardive.

**Risultati:** L'acuità visiva media preoperatoria era di  $1.69 \pm 0.45$  SD. L'acuità visiva postoperatoria media, calcolata dopo un follow-up di 2 mesi, era di  $0.22 \pm 0.15$  SD. Le complicanze più frequenti sono state l'edema corneale (7%), l'ipotonio postoperatorio (8.7%) e il decubito delle suture (10.5%).

**Discussione:** La corretta gestione dell'afachia in caso di mancato supporto capsulare rimane un tema molto dibattuto. Le tecniche di impianto di IOL in questi casi sono numerose, con un buon profilo di sicurezza ed efficacia. I dati degli studi non ci consentono di definire una tecnica nettamente superiore ad un'altra. La tecnica di fissazione sclerale con tecnica Ab Esterno garantisce ancora ad oggi una buona sicurezza ed efficacia a lungo termine.

**Keywords and abbreviations:** Fissazione sclerale, Assenza di supporto capsulare, Ab Esterno, Complicanze.

## Introduzione

L'intervento chirurgico di facoemulsificazione della cataratta è l'intervento più eseguito in Italia. Normalmente quando non vi sono complicanze la lente artificiale viene impiantata nel sacco capsulare. Quando però a seguito di una complicanza intraoperatoria viene danneggiata la capsula, si rende necessario un diverso tipo di impianto. Se la capsula anteriore è integra e il danno è a carico

esclusivamente della capsula posteriore, la lente può essere posizionata a livello del solco ciliare [1]. Nel caso in cui invece il danno sia esteso anche alla porzione anteriore della capsula possono essere prese in considerazione diverse tecniche chirurgiche di impianto. La nuova lente infatti può essere posizionata in Camera Anteriore (AC-IOL), fissata a livello dell'iride (IF-IOL) o fissata a livello della sclera (SF-IOL) [2].

Le complicanze intraoperatorie non sono l'unica causa di mancato supporto capsulare. Tra le principali ricordiamo: eventi traumatici con sublussazione del cristallino, disordini congeniti con lassità capsulare (S. di Marfan, Ectopia Lentis isolata, Omocistinuria) e lensectomia in distacco di retina complicato [3].

Lo scopo di questo lavoro è quello di valutare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine delle lenti a fissazione sclerale in pazienti con insufficiente supporto capsulare a causa di traumi, complicanze intraoperatorie o disordini congeniti.

### Materiali e metodi

In questo studio retrospettivo sono stati inclusi pazienti sottoposti ad intervento chirurgico di impianto secondario di IOL a fissazione sclerale con tecnica Ab Esterno, da Luglio 2009 fino a Novembre 2019 presso il Dipartimento di Neuroscienze, Testa e Collo dell'Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma. Tutte le procedure chirurgiche sono state eseguite dallo stesso chirurgo.

I dati dei pazienti sono stati raccolti utilizzando il codice di procedura chirurgica di fissazione sclerale.

I pazienti sono stati sottoposti ad impianto secondario di IOL sia come primo intervento (SF-IOL primaria) quando associati a Vitrectomia Via Pars Plana con o senza lensectomia ed espianto di IOL, sia come intervento secondario, ovvero quando la Fissazione sclerale è stata eseguita come intervento singolo.

Lo studio include 57 occhi di 57 pazienti differenti (39 maschi e 18 femmine). L'età media è  $68.3 \pm 6.0$  SD (range 15-82 anni). Il follow-up medio è di  $23.5 \pm 2.1$  mesi (range 8-48 mesi) [Tab. 1].

Parametri	gruppo SF (n57)
Età media	68.3±6.0
Maschi	39 (68,4%)
Femmine	18 (31,5%)
BCVA pre-op(logMAR)	1.69±0.45 1/50
BCVA post-op (logMAR)	0.22±0.15 6/10

Tab. 1 - Caratteristiche generali della popolazione in studio.

I criteri di inclusione allo studio sono i seguenti: afachia in pazienti con danno capsulare per complicanze intraoperatorie durante intervento di cataratta, lussazione/sublussazione del cristallino a seguito di traumi o per disordini congeniti, lensectomia totale

durante Vitrectomia Via Pars Plana per distacchi di retina complicati.

Nello specifico 17 pazienti sono stati sottoposti ad intervento di Fissazione Sclerale per sublussazione del cristallino dopo trauma, 28 pazienti per complicanze intraoperatorie durante l'intervento di facoemulsificazione, 11 pazienti per lensectomia in concomitanza di Vitrectomia Via Pars Plana per distacco di retina complicato e 2 pazienti per sublussazione del cristallino con Sindrome di Marfan.

Per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'impianto a fissazione sclerale con tecnica ab esterno sono stati presi in considerazione i seguenti dati: età media, sesso, acuità visiva pre e postoperatoria (valutata con l'ottotipo di Snellen e convertita in LogMAR per le analisi statistiche), complicanze intraoperatorie e complicanze postoperatorie (edema corneale, distacco di retina, ipotono, ipertensione oculare, emorragia vitreale, dislocazione della lente tardiva, decubito delle suture e tilting della lente).

### Tecnica chirurgica

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad intervento di Fissazione Sclerale con tecnica Ab Esterno. E' stata impiantata lente Alcon CZ70BD® utilizzando come filo di sutura un 10.0 di Polipropilene.

La tecnica prevede un'iniziale peritomia congiuntivale di circa 4 mm effettuata rispettivamente a ore 3 e a ore 9. Si effettua un'incisione corneale principale di circa 7 mm. Viene successivamente creato un tunnel sclerale facendo passare un ago 23/25 G con filo di polipropilene dalla porzione esposta della sclera, parallelo all'iride fino al solco ciliare. L'ago e il filo vengono esposti a livello controlaterale con l'aiuto di un ago da 27 G [Fig. 1a]. A questo punto si passa la sutura attraverso l'occhiello delle due apliche della lente [Fig. 1b]. La lente viene posizionata attraverso l'incisione corneale principale in camera posteriore e successivamente centrata utilizzando i fili di sutura esposti a livello sclerale [Fig. 1c; Fig. 1d]; viene passata la sutura sclerale in modo da fissare la lente e al di sopra di essa si sutura la congiuntiva. Infine con Nylon 10.0 si chiude l'incisione corneale principale.

### Risultati

Un totale di 57 occhi di 57 pazienti sono stati sottoposti ad intervento di fissazione sclerale con tecnica Ab Esterno. L'età media dei pazienti era di  $68.3 \pm 6.0$  SD con un range da 12 a 85 anni. Di questi 57 pazienti, 39 erano di sesso maschile e 18 erano femmine. L'acuità visiva media preoperatoria calcolata in LogMAR era di  $1.69 \pm 0.45$  SD. L'acuità visiva postoperatoria media,

calcolata dopo un follow-up di 2 mesi, era di  $0.22 \pm 0.15$  SD.

Per quanto riguarda le complicanze le abbiamo suddivise in complicanze precoci (entro 1 mese) e tardive (dopo 1 mese) [Tab. 2].

12 pazienti (21.05%) hanno avuto complicanze precoci, di questi 4 pazienti (7.5%) con edema corneale transitorio, 5 pazienti (9.4%) con ipotono postoperatorio (IOP < 10 mmHg), 1 paziente (1.8%) con ipertensione oculare (IOP > 25 mmHg) della durata di circa 7 giorni e 2 pazienti (3.7%) con emorragia vitreale.

10 pazienti (17.54%) hanno avuto complicanze tardive: 6 pazienti (11.3%) sono andati incontro a decubito delle suture che hanno reso necessario l'applicazione di patch sclerale, in 1 paziente (1.8%) abbiamo riscontrato un tilting tardivo della lente (calcolato come tilt > 15°) e infine 3 pazienti (5.6%) con dislocazione di lente tardiva.

Nel nostro studio non vi sono state complicanze retiniche precoci o tardive come distacco di retina o Edema maculare cistoide.

### Discussione

In questo studio abbiamo voluto analizzare i risultati funzionali e l'efficacia a lungo termine dell'impianto di lenti a fissazione sclerale con tecnica ab esterno in pazienti con afachia.

La gestione chirurgica dell'afachia in assenza di supporto capsulare rimane ancora ad oggi una sfida complicata e molto dibattuta per il chirurgo. La fissazione sclerale, la fissazione iridea e l'impianto di IOL da camera anteriore sono le tecniche più frequentemente utilizzate per correggere chirurgicamente l'afachia [4-5].

Molti autori sottolineano il fatto che la fissazione sclerale garantisca un più fisiologico posizionamento della IOL in casi di mancato supporto capsule rispetto alle altre tecniche di impianto (lenti da camera anteriore e lenti a fissazione iridea) [7]. Inoltre le IOL a fissazione sclerale risultano più vicine al punto di fuoco riducendo eventuali effetti aberranti, anisocoinia e pseudofacodonesi [8].

Un più fisiologico posizionamento della IOL unito al ridotto rischio di danno all'endotelio corneale, minor rischio di sviluppo di glaucoma secondario e di

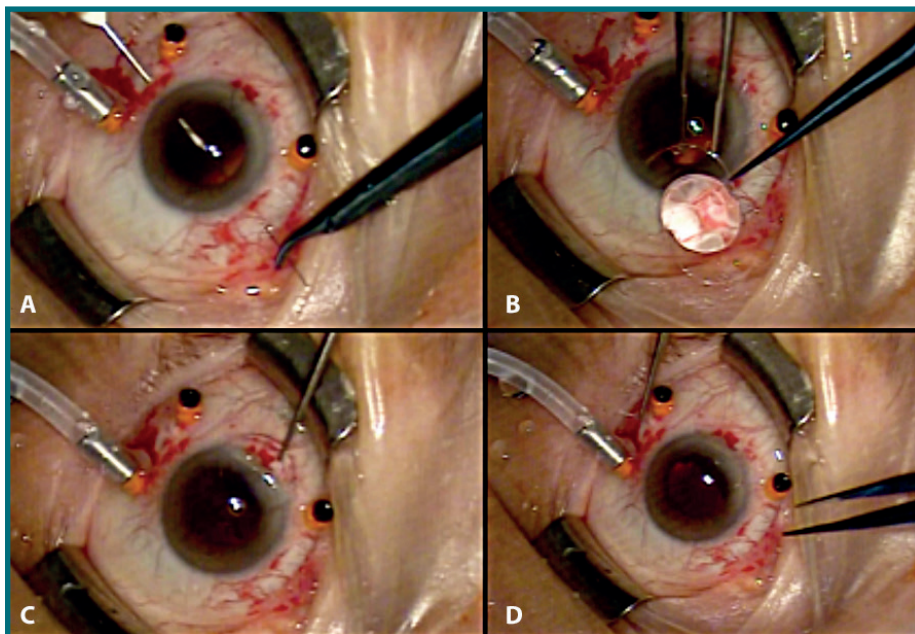


Fig.1 - Tecnica chirurgica di fissazione sclerale Ab Esterno.  
A) Passaggio dell'ago 23/25G per la creazione del tunnel sclerale.  
B) Passaggio del filo nell'occhiello dell'aptica della lente.

C) Posizionamento della lente in C.P attraverso l'incisione corneale principale di 7 mm.  
D) Centraggio della lente attraverso i fili di sutura esposta.

Complicanze Post-op	n (%)
Edema corneale	4 (7.0%)
Distacco di retina	0 (0%)
Ipotono	5 (8,7%)
Ipertensione oculare	1 (1.7%)
Emorragia vitreale	2 (3.5%)
Dislocazione lente tardiva	3 (5.2%)
Decubito suture	6 (10,5%)
Tilting lente	1 (1.7%)

Tab. 2 - Complicanze precoci e tardive dopo l'intervento di fissazione sclerale Ab Esterno.

sinechie anteriori tipiche delle vecchie lenti da Camera Anteriore, hanno fatto sì che l'impianto a fissazione sclerale sia risultata la tecnica più utilizzata negli anni nei casi di mancato supporto capsulare.

Tuttavia la difficoltà nell'impianto, una durata maggiore dell'intervento chirurgico e l'evidenza che le moderne lenti da Camera Anteriore open loop e le lenti a

fissazione sclerale hanno un outcome simile negli adulti hanno alimentato il dibattito su quale sia la scelta migliore in questi pazienti.

Diversi studi hanno messo a confronto queste tecniche chirurgiche. Una review condotta dall'American Academy nel 2003, dimostra che non c'è differenza in termini di efficacia e sicurezza tra l'impianto di IOL open loop da camera anteriore, fissazione iridea posteriore e fissazione sclerale [6]. Anche studi più recenti confermano questi risultati [9].

Per queste ragioni la scelta della tecnica chirurgica in caso di mancato supporto capsulare dipende ancora principalmente dalla preferenza del chirurgo.

Nel nostro Dipartimento preferiamo la tecnica a fissazione sclerale, perché riteniamo che questa tecnica garantisca un migliore risultato in termini di efficacia e sicurezza anche a lungo termine.

Sono state descritte numerose tecniche di impianto di IOL a fissazione sclerale negli anni [10]. L'utilizzo di suture per fissare la lente alla sclera è stato un metodo ampiamente testato nel tempo ed ancora ad oggi garantisce buoni risultati.

Negli ultimi anni è stata studiata l'efficacia e la

sicurezza delle tecniche chirurgiche di fissazione sclerale senza suture (colla di fibrina, lente di Carlevalle) rispetto all'utilizzo di suture. In uno studio comparativo del 2012 Ganekal et al, l'outcome visivo di pazienti sottoposti ad intervento di fissazione sclerale con suture e con colla di fibrina era simile nei 2 gruppi con un maggior tasso di complicanze (infiammazione, glaucoma) nel gruppo con IOL suturate alla sclera [11]. Uno studio più recente del 2016 nel J Cataract Refract Surg dimostra invece un tasso di complicanze e un outcome visivo simile tra i 2 gruppi [12].

Concludendo, la corretta gestione dell'afachia in caso di mancato supporto capsulare rimane un tema molto dibattuto. Le tecniche di impianto di IOL in questi casi sono numerose, con un buon profilo di sicurezza ed efficacia. I dati degli studi non ci consentono di definire una tecnica nettamente superiore ad un'altra anche in considerazione del fatto che trattasi di tecniche che si rendono necessarie in caso di complicanze già verificatesi. Per questo la migliore tecnica chirurgica verrà scelta in base alle caratteristiche del paziente, alle conseguenti valutazioni cliniche e all'esperienza chirurgica dell'oculista. ■

## REFERENCES

1. Gimbel HV, Sun R, Ferensowicz M, Anderson Penno E, Kamal A. Intraoperative management of posterior capsule tears in phacemulsification and intraocular lens implantation. *Ophthalmology*. 2001;108:2186-9.
2. Por YM, Lavin MJ. Techniques of intraocular lens suspension in the absence of capsular/ zonular support: diagnostic and surgical techniques: Marco zarbin and Chu David. *Surv Ophthalmol*. 2005;50(5):429-61.
3. Gabor SGB, Pavlidis MM. Sutureless intrascleral posterior chamber intraocular lens fixation. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33:1851-1854.
4. Dick HB, Augustin AJ. Lens implant selection with absence of capsular support. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;12(1):47-57.
5. KwongYY, YuenHK, LamRF, LeeVY, RaoSK, LamDS. Comparison of outcomes of primary scleral-fixated versus primary anterior chamber intraocular lens implantation in complicated cataract surgeries. *Ophthalmology* 2007;114(1):80-85.
6. Chan TCY, Lam JKM, Jhanji V, Li EYM. Comparison of outcomes of primary anterior chamber versus secondary scleral-fixated intraocular lens implantation in complicated cataract surgeries. *Am J Ophthalmol* 2015; 159:221-226.
7. Hoffman RS, Fine H, Packer M, Rozenberg I. Scleral fixation using suture retrieval through a scleral tunnel. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32:1259-63.
8. Dyson C. Flexible open-loop posterior chamber lens implants: In: Steele AGMcG, Drews RG, eds. *International Medical Review, Cataract Surgery*. London, England: Butterworth Co Ltd; 1984:258-275.
9. Chan TCY, Lam JKM, Jhanji V, Li EYM. Comparison of outcomes of primary anterior chamber versus secondary scleral-fixated intraocular lens implantation in complicated cataract surgeries. *Am J Ophthalmol* 2015; 159:221-226
10. NikeghbaliA, FalavarjaniKG. Modified transscleral fixation technique for refixation of dislocated intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34:743-748
11. Ganekal S, Venkataratnam S, Dorairaj S, Jhanji V. Comparative evaluation of suture-assisted and fibrin glue-assisted scleral fixated intraocular lens implantation. *J Refract Surg* 2012; 28:249- 252
12. Sindal, Manavi D. MS, Nakhwa, Chinmay P. MS, FRCS; Sengupta, Sabyasachi DO, DNB, FRCS . Comparison of sutured versus sutureless scleral-fixated intraocular

# DALK su precedente chirurgia corneale: casi complessi



A. Pocobelli, C. Komaiha, L. De Carlo, N. Boni, R.A.M. Colabelli Gisoldi

Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, Roma. UOC Oculistica - Banca degli Occhi

**Abstract:** La cheratoplastica lamellare anteriore profonda (DALK) è un intervento tecnicamente complesso, in particolare in quei casi in cui l'anatomia del segmento anteriore risulta alterata da precedenti interventi chirurgici o para-chirurgici. Riportiamo i risultati della DALK in 3 occhi di 3 pazienti precedentemente sottoposti a 3 diverse procedure: cheratotomia radiale (RK); cheratoplastica perforante (PK); cheratoplastica lamellare laser a eccimeri-assistita (ELLK).

**Keywords and abbreviations:** DALK deep anterior lamellar keratoplasty, PK penetrating keratoplasty, RK radial keratotomy, LASIK Laser in situ keratomileusis, ELLK excimer laser assisted lamellar keratoplasty, ALK anterior lamellar keratoplasty, IOL intraocular lens, OCT optical coherence tomography, AS-OCT anterior segment-optical coherence tomography.

## Introduzione

La DALK rappresenta attualmente la tecnica chirurgica di elezione per le patologie corneali che non coinvolgono l'endotelio e la membrana di Descemet. In letteratura sono riportati risultati visivi in pazienti sottoposti a tale procedura comparabili a quelli ottenuti in seguito alla PK con il vantaggio di una riduzione del rischio di rigetto immunologico ed un aumentato tasso di sopravvivenza del lembo trapiantato.<sup>1-5</sup> Ciononostante, la PK rimane il tipo di cheratoplastica più comunemente eseguito nelle patologie coinvolgenti lo stroma anteriore, in particolare nei quadri clinici più complessi o nei pazienti già sottoposti a precedente chirurgia corneale, in cui è tecnicamente più difficile eseguire una DALK.<sup>6</sup> Il concetto di cheratoplastica lamellare anteriore profonda è stato introdotto a partire dalla seconda metà del '900.<sup>7-8</sup> L'accrescersi delle conoscenze dell'anatomia e della fisiologia della cornea, insieme al progresso tecnologico, hanno consentito di affinare la tecnica chirurgica e nel tempo sono state descritte diverse modalità di esecuzione della dissezione stromale, al fine di ottenere un piano profondo ed omogeneo.<sup>9-10</sup> Le

procedure più comunemente eseguite sono cheratoplastica lamellare anteriore (ALK) manuale; DALK – descemetica e pre-descemetica; ALK microcheratomo-assistita; ALK laser a femtosecondi-assistita.<sup>11</sup>

## Case series

La nostra esperienza ci ha portati a trattare con tecnica DALK numerosi casi clinici secondari a precedente chirurgia corneale (Laser in situ keratomileusis LASIK, RK, epicheratofachia, ELLK, ALK, PK, femtoDALK, ALK a spessori differenziali).

In questa piccola serie riportiamo i casi di 3 occhi di 3 pazienti sottoposti a cheratoplastica lamellare anteriore profonda che dimostrano come la DALK, sebbene in alcune situazioni possa rivelarsi tecnicamente di difficile esecuzione, debba considerarsi la tecnica chirurgica di prima scelta ogni qualvolta l'endotelio corneale sia preservato.

Tutti gli interventi chirurgici descritti sono stati eseguiti dallo stesso chirurgo (A.P.) in regime di anestesia generale o locoregionale, presso l'Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata di Roma. Per ottenere la

separazione dello stroma profondo dalla membrana di Descemet è stata utilizzata la tecnica della pneumodissezione – big bubble – descritta da Anwar<sup>12</sup> o la tecnica di dissezione manuale.<sup>1</sup>

La trapanazione corneale è stata eseguita mediante un trapano a suzione monouso precalibrato a un diametro variabile caso per caso (Moria Surgical, Antony, France). La profondità di taglio, in tutti i casi, è stata pari all'80% dello spessore corneale misurato tra gli 8.00 e i 10.00 mm mediante la mappa pachimetrica pre-operatoria (AS-OCT, Carl Zeiss Meditec, Dublin, California, USA). A partire dal margine del taglio è stata creata una tasca stromale mediante dissettore (Janach, Como, Italy) attraverso il quale è stata introdotta una cannula da 27 G (Janach, Como, Italy) verso il centro della cornea al fine di iniettare aria nello stroma profondo ed ottenere una pneumodissezione con formazione di un piano di clivaggio tra lo stroma profondo e il complesso strato di Dua – m. di Descemet – endotelio corneale (bolla di tipo 1). Nei casi in cui è stata ottenuta la formazione della bolla di tipo 1, si è proceduto ad una cheratectomia superficiale fino all'esposizione del tetto della bolla e all'apertura della stessa con tagliente, iniezione di sostanza viscoelastica e rimozione dello stroma residuo. Quando invece la bolla non si è formata o quando la formazione della stessa non è stata ricercata, dopo la cheratectomia superficiale, si è proceduto alla rimozione per via smussa dello stroma residuo fino all'esposizione di un piano preDescemetico il più profondo e regolare possibile.

In tutti i casi il diametro della lama utilizzata per preparare la cornea del donatore è stato lo stesso utilizzato nella trapanazione eseguita sul ricevente, e il lembo – previa rimozione della m. di Descemet e dell'endotelio – è stato assicurato al letto del ricevente con una sutura continua a 16 passaggi in nylon 10-0. La distribuzione della tensione della sutura è stata valutata al microscopio operatorio con l'ausilio del cheratoscopio (Maloney keratometer, Janach, Como, Italy). Alla fine dell'intervento, è stata eseguita un'iniezione di betametasone (4 mg/mL) sottocongiuntivale e cefuroxime (50 mg/mL) intracamerulare.

Tutte le cornee trapiantate - provenienti dalla Banca degli Occhi di Roma – sono state conservate in coltura a 31 °C (Tissue-C; Alchimia, Italia), per garantire un adeguato controllo microbiologico, e poste nel medium di deturgescenza (Carry-C; Alchimia, Italia) almeno 2 giorni prima dell'intervento chirurgico.

La terapia post-operatoria prevedeva la somministrazione di un collirio senza conservanti a base di una combinazione fissa di antibiotico e cortisone (cloramfenicolo 0.2% e betametasone 0.5%) 4 gocce al giorno

per 20 giorni per poi passare alla somministrazione del cortisone in mono-terapia (desametasone 0.1%) scalato entro 3-4 mesi dalla chirurgia.

I risultati post-operatori che abbiamo valutato sono la sopravvivenza del trapianto all'ultimo follow-up, l'acuità visiva corretta, l'astigmatismo corneale misurato mediante topografia corneale (Pentacam, Oculus, Arlington, TX) e, nei casi di DALK preDescemetica, lo spessore dello stroma residuo misurato con l'OCT del segmento anteriore (CSO, Firenze, Italy).

### Caso 1

Il primo caso che presentiamo è quello di una paziente M.M. di 48 anni, che giungeva alla nostra osservazione riferendo un calo visivo in occhio sinistro (OS). La paziente era stata sottoposta 20 anni prima ad intervento di RK per miopia elevata.

La RK è una tecnica di chirurgia refrattiva per il trattamento della miopia che prevede la creazione di incisioni radiali condotte dalla periferia corneale fino alla zona paracentrale allo scopo di ridurre la curvatura della superficie corneale anteriore. Descritta da Sato et al.<sup>13</sup> nel 1953, questa tecnica è diventata popolare negli anni '70 e '80 per poi essere accantonata per il sopraggiungere delle più moderne ed efficaci procedure laser. Sono state descritte diverse complicanze della RK, tra cui perforazione corneali, sovra o sotto correzione del difetto refrattivo, astigmatismo irregolare, decentramento del trattamento, infezioni, melting stromale, opacità corneali.<sup>14</sup>

Nei pazienti trattati con RK e affetti da astigmatismo irregolare o opacità stromali, quando gli approcci conservativi (occhiali o lenti a contatto rigide o sclerali) non sono efficaci, la DALK rappresenta la tecnica chirurgica più indicata – in assenza di patologie endoteliali – per ripristinare una superficie corneale regolare sebbene presenti delle difficoltà tecniche legate all'elevato rischio di perforazione della m. di Descemet e a un basso tasso di formazione della bolla.<sup>15</sup>

Alla prima osservazione la paziente presentava un'acuità visiva corretta (AVC) pari a 3/10 con una refrazione di -4.50 sf = - 3.50 cil 90° e un astigmatismo irregolare, opacità stromale e cataratta (Fig. 1).

Al fine di regolarizzare l'astigmatismo in previsione dell'intervento di facoemulsificazione, la paziente è stata sottoposta a DALK preDescemetica di 8.50mm di diametro con la procedura di dissezione manuale preceduta dall'iniezione di aria nello stroma profondo per facilitare il raggiungimento in sicurezza del piano pre-descemetico. Al primo controllo post-operatorio veniva eseguito un AS-OCT che documentava un residuo stromale di circa 40 µm (Fig. 2).



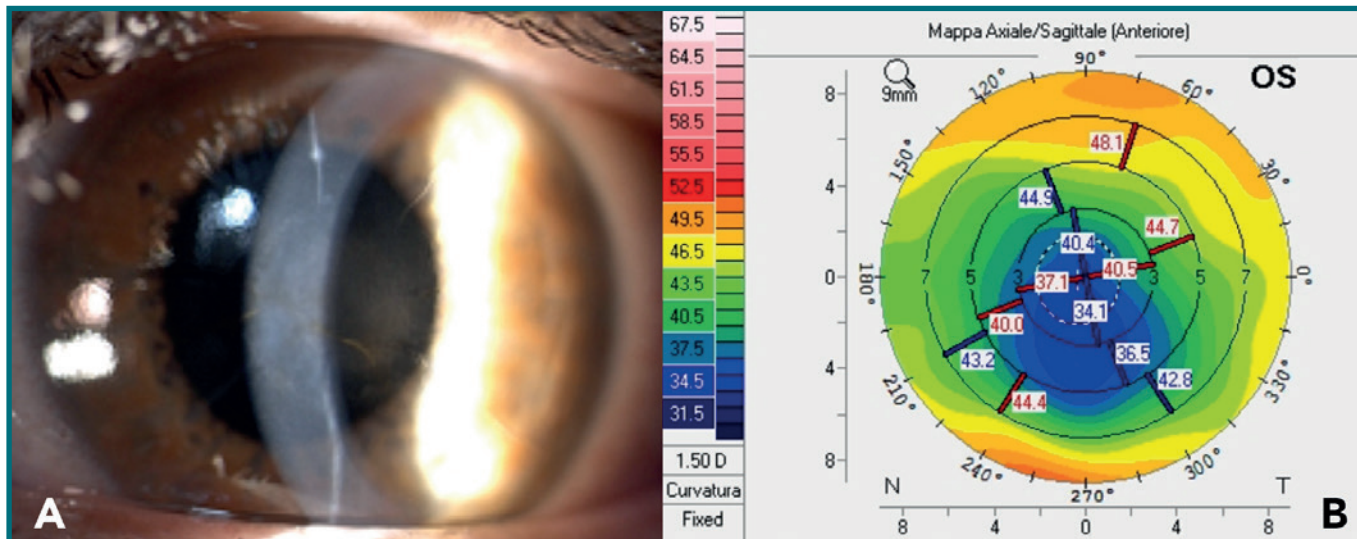


Fig. 1 - CASO 1: quadro clinico pre-operatorio.

- A. Biomicroscopia: si evidenziano i tagli della pregressa RK e l'opacità corneale centrale.  
 B. topografia corneale mappa assiale/sagittale (anteriore) pre-operatoria.

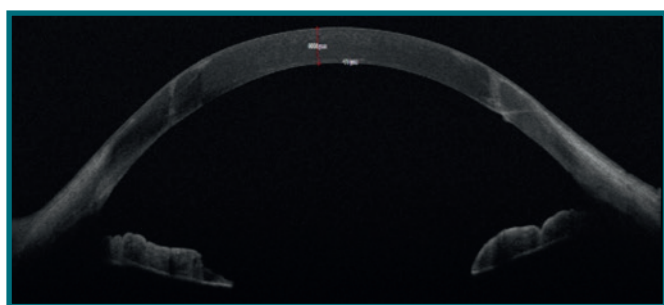


Fig. 2 - CASO 1: AS-OCT post-operatorio che documenta uno spessore stromale residuo di circa 40  $\mu\text{m}$  in esiti di DALK manuale preDescemetica su pregressa RK

All'ultimo follow-up – circa due anni dopo la cheratoplastica e 6 mesi dopo la facoemulsificazione con impianto di lente intraoculare (IOL) monofocale - la paziente presentava un'AVC di 8/10 con una refrazione di  $-3$  cil  $120^\circ$  (Fig. 3).

### Caso 2

Il secondo caso clinico che presentiamo è quello di L.C., un uomo di 63 anni sottoposto a PK in OS per cheratocono circa 25 anni prima. In anamnesi riferiva inoltre un intervento chirurgico nello stesso occhio per correzione dell'astigmatismo corneale nel 2019.

Il paziente è giunto alla nostra osservazione per un progressivo calo del visus associato a una riduzione della tolleranza alla lente a contatto abituale. L'AVC era di 2/10 con una refrazione di  $-2$  sf =  $-3$  cil  $160^\circ$  e dalla topografia corneale emergeva una ectasia della cicatrice della PK (Fig. 4). La microscopia endoteliale mostrava una buona densità cellulare endoteliale,

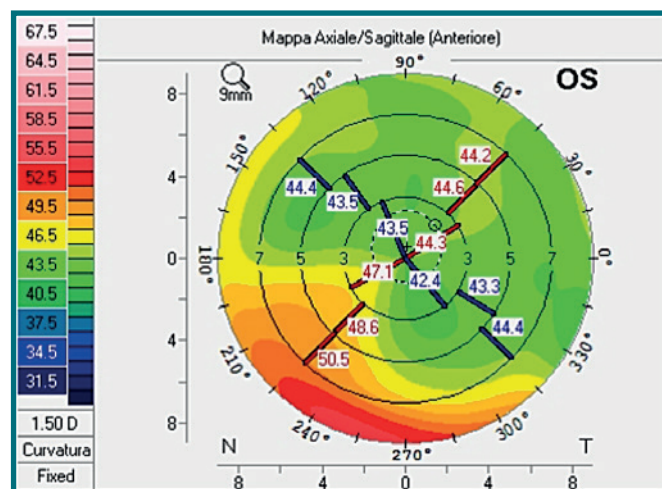


Fig. 3 - CASO 1: topografia corneale mappa assiale/sagittale (anteriore) post-operatoria

con polimorfismo e polimegatismo lieve. All'esame alla lampada a fessura si evidenziava uno sfiancamento della cicatrice e una cataratta sottocapsulare posteriore. Abbiamo pertanto deciso di eseguire una cheratoplastica lamellare anteriore di ampio diametro al fine di regolarizzare l'astigmatismo e fornire spessore alla periferia corneale, ottenendo un piano descemetico centralmente. L'intervento è stato eseguito in anestesia locoregionale e ha previsto una trapanazione a spessore parziale (300 $\mu\text{m}$  di profondità) di 9.50 mm di diametro. Si è quindi proceduto con una cheratectomia superficiale e successivamente è stata eseguita una pneumodissezione dello stroma all'interno della cicatrice della precedente cheratoplastica perforante, ottenendo una bolla centrale di tipo 1. Dopo l'apertura della bolla con tagliente

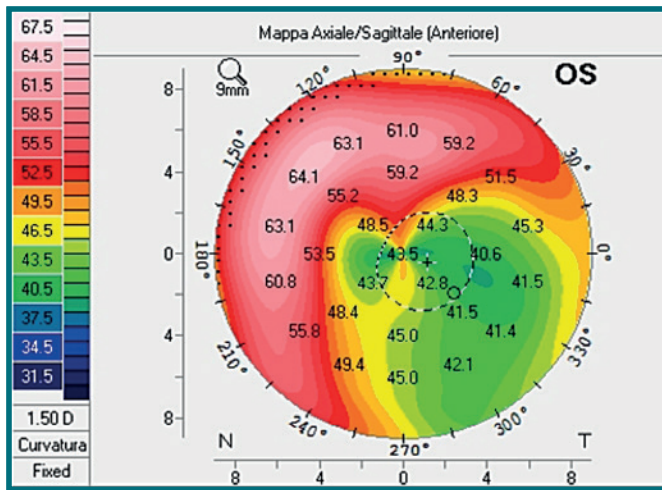


Fig. 4 - CASO 2: topografia corneale mappa assiale/sagittale (anteriore) pre-operatoria.

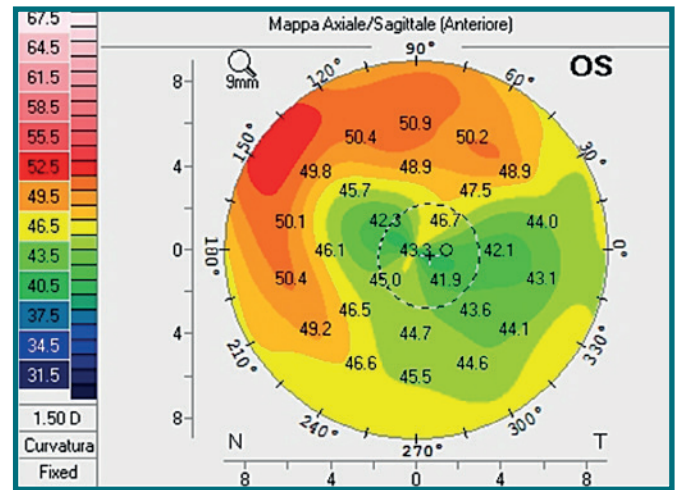


Fig. 5 - CASO 2: topografia corneale mappa assiale/sagittale (anteriore) post-operatoria.

e l'iniezione di sostanza viscoelastica, è stato rimosso lo stroma residuo e successivamente è stata apposta una lamella di diametro pari a quello della trapanazione poi assicurata al letto ricevente con sutura continua in nylon 10-0.

L'ultimo follow-up, a 6 mesi della chirurgia, ha evidenziato una acuità visita corretta pari a 5/10 con una refrazione di -4 cil 160° e un astigmatismo topografico di 4 diottrie centralmente regolare. Il paziente sarà successivamente sottoposto ad intervento di facoemulsificazione ed impianto di IOL (Fig.5).

### Caso 3

Il terzo caso è quello di una paziente F.A, di 42 anni, sottoposta a intervento di ELLK<sup>16</sup>, in entrambi gli occhi, per cheratocono 16 anni prima e inviata all'attenzione del nostro centro per calo visivo e astigmatismo irregolare in OS. L'acuità visiva corretta era di 4/10, con una refrazione di -1.50 sf = -10 cil 100°. L'esame AS-OCT preoperatorio mostrava uno letto stromale residuo di circa 110 µm, l'astigmatismo corneale topografico era di 11 diottrie (Fig. 6, 7, 8).

Alla paziente è stato proposto un intervento chirurgico di DALK descemetica per eliminare il residuo stromale e correggere l'astigmatismo corneale. L'intervento è stato eseguito in anestesia generale e ha previsto una trapanazione a spessore parziale di 8.00 mm di diametro. Successivamente è stata rimossa la lamella di ELLK ed eseguita una pneumodissezione dello stroma residuo ottenendo una bolla di tipo 1. Si è quindi proceduto all'apertura del tetto della bolla con tagliante, rimozione dello stroma residuo centrale e successiva apposizione di lamella di pari diametro con sutura continua in nylon 10.0.

L'ultimo follow-up, a 6 mesi della chirurgia, ha

evidenziato una acuità visita corretta pari a 10/10 con una refrazione di -2 sf = -3 cil 120° ed un astigmatismo topografico regolare di 3 diottrie (Fig. 8).

### Discussione

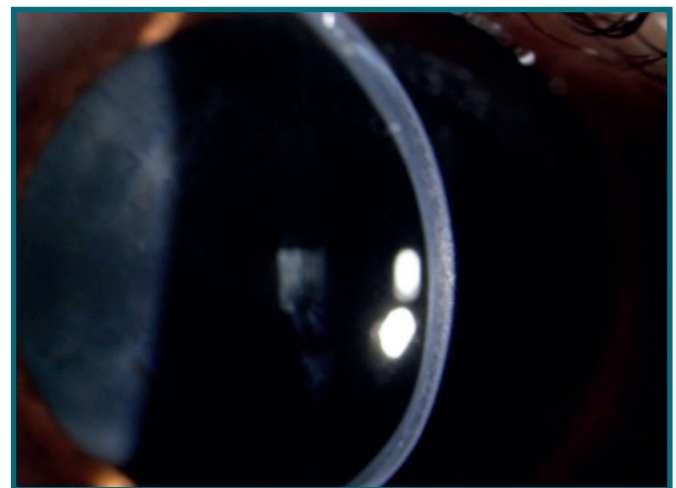


Fig. 6 - CASO 3: biomicroscopia che mostra l'interfaccia tra stroma del ricevente e lamella trapiantata.

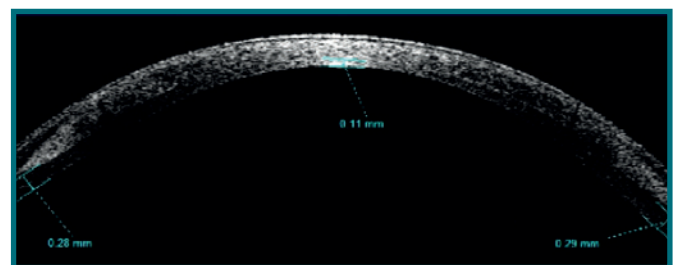


Fig. 7 - CASO 3: AS-OCT pre-operatorio. Si evidenzia uno spessore stromale residuo post ELLK di circa 110 µm centralmente.

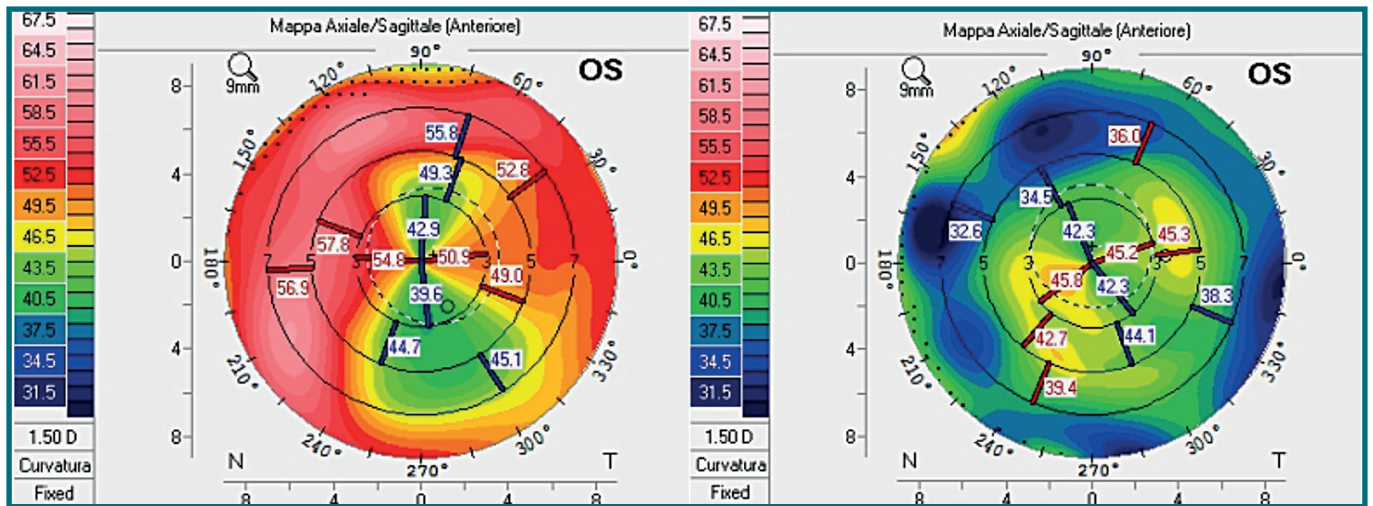


Fig. 8 - CASO 3: topografia corneale mappa assiale/sagittale (anteriore): pre-operatoria e post operatoria a confronto.

La DALK rappresenta lo standard of care del trattamento di una vasta gamma di patologie dello stroma corneale incluse le ectasie corneali, le distrofie ereditarie e le cicatrici stromali anteriori e i vantaggi rispetto alla PK sono ben documentati in letteratura. Lo scopo di questa relazione è quello di evidenziare l'efficacia e la fattibilità, in centri ad alto volume, della DALK in casi che discostano dalla "normalità".

In particolare, in occhi precedentemente sottoposti a RK suggeriamo la dissezione stromale manuale per il ridurre il rischio di perforazioni della membrana di Descemet - considerato anche il basso tasso di probabilità di formazione della bolla di tipo 1<sup>15</sup> - e conseguentemente di conversione a PK che esporrebbe il paziente al rischio di complicanze intra-operatorie emorragiche e infettive che potrebbero compromettere l'outcome visivo. Questo approccio, nei pazienti affetti da cataratta, consente anche la possibilità di correggere il difetto

refrattivo post-operatorio con la facoemulsificazione e l'impianto di una IOL torica customizzata.<sup>17</sup>

Per quanto riguarda il trattamento dell'ectasia della cicatrice di una pregressa PK, la procedura proposta per il caso 2 rappresenta una validissima alternativa - come descritto da Scordia et al.<sup>18</sup> - alla ripetizione di una PK quando la riserva di cellule endoteliali è ancora tale da garantire la trasparenza del lembo al fine di evitare di ripetere una procedura a cielo aperto.

In ultima analisi, è possibile ottenere un piano descemetico con la tecnica della bolla descritta da Anwar<sup>12</sup> anche in occhi precedentemente sottoposte ad altre cheratoplastiche lamellari - ALK manuale, ALK microcheratomo assistita, ALK femtolaser-assistita, ALK, laser ad eccimeri-assistita - così da offrire al paziente una migliore qualità della visione eliminando l'interfaccia stroma-stroma.<sup>19</sup> ■

## REFERENCES

1. Rama P, Knutsson KA, Razzoli G. et al. Deep anterior lamellar keratoplasty using an original manual technique. *Br J Ophthalmol*, 2013; 97, 23–27.
2. Watson SL, Ramsay A, Dart JK, Bunce C, Craig E. Comparison of deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. *Ophthalmology*, 2004; 111: 1676–1682.
3. Han DC, Mehta JS, Por YM, Htoon HM, Tan DT. Comparison of outcomes of lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in keratoconus. *Am J Ophthalmol*, 2009; 148: 744–751.
4. Shimazaki J, Shimmura S, Ishioka M, Tsubota K. Randomized clinical trial of deep lamellar keratoplasty vs penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol*, 2002; 134: 159–165.
5. Reinhart WJ, Musch DC, Jacobs DS, Lee WB, Kaufman SC, Shtein RM. Deep anterior lamellar keratoplasty as an alternative to penetrating keratoplasty a report by the american academy of ophthalmology. *Ophthalmology*, 2011 Jan;118(1):209-218.
6. Gain P, Jullienne R, He Z, et al. Global survey of corneal transplantation and eye banking. *JAMA Ophthalmol*, 2016; 134(2):167–173.
7. Malbran E. Lamellar keratoplasty in keratoconus, *International Ophthalmology Clinics: Spring 1966 - Volume 6 - Issue 1 - p 99-109*.
8. Archila EA. Deep lamellar keratoplasty dissection of host tissue with intrastromal air injection. *Cornea*, 1982; 89: 715.
9. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology*, 2013 Sep;120(9):1778-85.
10. Schiano-Lomoriello, D, Colabelli-Gisoldi, RAM, Nubile, M, Oddone, F, Ducoli, G, Villani, CM, Mastropasqua, L, Pocobelli A (2014). Descemet and Pre-descemet DALK in Keratoconus Patients: A Clinical and Confocal Perspective Study. *BioMed Research International*, 2014.
11. Tan D, Anshu, A. Anterior lamellar keratoplasty: "Back to the Future" - a review. *Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2010; 38(2), 118–127.
12. Anwar M, Teichmann KD. Big-bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty. *J Cataract Refract Surg*, 2002;28(3):398–403.
13. Sato T, Akiyama K and Shibata H. A new surgical approach to myopia. *Am J Ophthalmol*, 1953; 36: 823–829
14. Hersh PS, Kenyon KR. Complications of radial keratotomy: review of the literature and implications for a developing country. *Indian J Ophthalmol*, 1990 Jul-Sep;38(3):132-8.
15. Einan-Lifshitz A, Belkin A, Sorkin N, Mednick Z, Boutin T, Kreimei M, Chan CC, Rootman DS. Evaluation of Big Bubble Technique for Deep Anterior Lamellar Keratoplasty in Patients with Radial Keratotomy. *Cornea*, 2019 Feb;38(2):194-197.
16. Spadea L, Giammaria D, Fiasca A, Verrecchia V. Excimer laser-assisted lamellar keratoplasty for the surgical treatment of keratoconus. *J Cataract Refract Surg*, 2009 Jan;35(1):105-12.
17. Schiano Lomoriello D, Savini G, Naeser K, Colabelli-Gisoldi RAM, Bono V, Pocobelli A. Customized Toric Intraocular Lens Implantation in Eyes with Cataract and Corneal Astigmatism after Deep Anterior Lamellar Keratoplasty: A Prospective Study. *J Ophthalmol*, 2018 Jul 3;2018.
18. Scorgia V, Beltz J, Busin M. Small-bubble deep anterior lamellar keratoplasty technique. *JAMA Ophthalmol*, 2014 Nov;132(11):1369-71.
19. Fontana L, Parente G, Sincich A, Tassinari G. Influence of graft-host interface on the quality of vision after deep anterior lamellar keratoplasty in patients with keratoconus. *Cornea*, 2011 May;30(5):497-502.

# Cheratite neurotrofica: diagnosi e trattamento. La nostra esperienza



Giuseppe Giannaccare, Massimiliano Borselli, Vincenzo Scoria  
Unità Operativa di Oculistica – Università “Magna Græcia” di Catanzaro

**Abstract:** La cheratite neurotrofica è una patologia degenerativa della cornea causata da un danno a carico della branca oftalmica del trigemino. Il quadro clinico è caratterizzato dalla riduzione della sensibilità corneale che nelle forme più gravi può essere del tutto assente. Tale alterazione può determinare nel tempo la formazione di una ulcerazione della cornea. Lo scopo di questo articolo è di presentare l'iter diagnostico-terapeutico utilizzato presso il nostro Centro per la gestione dei pazienti con cheratite neurotrofica. Esempi rappresentativi di alcuni casi clinici peculiari saranno presentati.

**Keywords and abbreviations:** Neurotrophic keratopathy, Neurotrophic keratitis, corneal healing, trigeminal nerve injury, dry eye, autologous serum eye drops, nerve growth factor, Oxervate, calcitonin gene-related peptide, Wallerian degeneration, Corneal Neurotization.

## Introduzione

La cornea è uno dei mezzi diottrici oculari le cui caratteristiche fondamentali sono trasparenza, specularità ed avascolarità. Lo spessore corneale varia da 500 a 700 micron e la sua innervazione è garantita dalle fibre sensitive di competenza dei nervi ciliari, originanti dalla branca oftalmica del nervo trigemino. Tali fibre penetrano radialmente all'interno del tessuto corneale per poi superficializzarsi e formare il plesso nervoso corneale sub-epiteliale. La percezione degli stimoli sensitivi è il principale, ma non unico, ruolo di tali fibre, in quanto i nervi stimolano il rilascio di neuromodulatori che regolano il metabolismo delle cellule epiteliali corneali essenziale per la riparazione del danno cellulare.

La Cheratite neurotrofica (CN) è una patologia degenerativa della cornea causata da un danno a carico della branca oftalmica del trigemino, caratterizzata dalla riduzione (fino all'assenza completa nei casi più gravi) della sensibilità corneale.<sup>1</sup> Il primo segno clinico è la

comparsa di un difetto epiteliale corneale. Con il progredire della patologia e la protratta esposizione dello stroma, la cornea tende a colliquare (“melting”) fino ad arrivare nei casi più gravi a una perforazione corneale. La cheratite neurotrofica può essere classificata in 3 diversi stadi con gravità crescente: nello stadio I si hanno le prime alterazioni epiteliali della cornea; nello stadio II si formano difetti epiteliali persistenti; nello stadio III si forma l'ulcerazione con interessamento dello stroma sottostante e rischio di perforazione corneale.<sup>2</sup> Le cause più frequenti di CN includono la cheratite erpetica, il dry eye, le ustioni chimiche, l'utilizzo prolungato di lenti a contatto, una pregressa chirurgia corneale e procedure neurochirurgiche quali l'ablazione del nervo trigemino (Fig. 1).

## Approccio al paziente con cheratite neurotrofica

L'approccio al paziente con CN necessita di un'accurata anamnesi per investigare eventuali segni di

interessamento del nervo trigemino con annessa valutazione obiettiva della sensibilità nelle aree da esso innervate. Patologie neurologiche e metaboliche (menzione speciale va al diabete mellito) e l'uso cronico di colliri per dry eye o glaucoma sono altri importanti fattori da indagare. L'estesimetro di Cochet-Bonnet è lo strumento gold standard per la valutazione della sensibilità meccanica corneale a contatto. Un metodo alternativo è rappresentato dall'estesimetro a gas ideato da Belmonte il quale riesce a valutare le fibre meccaniche sensitive e le fibre nocicettive polimodali senza alcun contatto con la cornea.<sup>2</sup>

Per osservare in maniera accurata la cornea e la camera anteriore dell'occhio, il primo esame consiste nell'utilizzo della lampada a fessura. La colorazione con fluoresceina della cornea evidenzia la presenza di una disepitelizzazione corneale che nei casi più gravi può essere confluyente con la formazione di un difetto epiteliale o ulcera corneale.

L'esame del film lacrimale permette di escludere la presenza di un dry eye conclamato andando ad evidenziare l'alterata distribuzione delle lacrime sulla superficie corneale.

La microscopia confocale in vivo rappresenta un esame di II livello di cui sono dotati solo pochi Centri che permette di caratterizzare morfologicamente le fibre nervose corneali.

### Prima linea di trattamento: sostituti lacrimali e lente a contatto

Il primo approccio al paziente con CN è rappresentato dal wash out da tutte le terapie topiche in atto, soprattutto se contengono conservanti noti per la loro tossicità epiteliale. A ciò si affianca l'utilizzo di sostituti lacrimali privi di conservanti a scopo di lavaggio ed idratazione oculare e rappresenta il primo approccio al paziente con CN. Il fine di questo trattamento è quello di aumentare la produzione del film lacrimale e ridurre il rischio di alterata capacità di riepitelizzazione. Sono frequentemente utilizzati ed universalmente apprezzati dal paziente anche grazie al miglioramento del discomfort oculare causato da tale patologia. Qualora da soli non dovessero essere sufficienti, il nostro approccio prevede l'utilizzo di lenti a contatto terapeutiche con lo scopo di proteggere l'epitelio corneale dal ripetuto

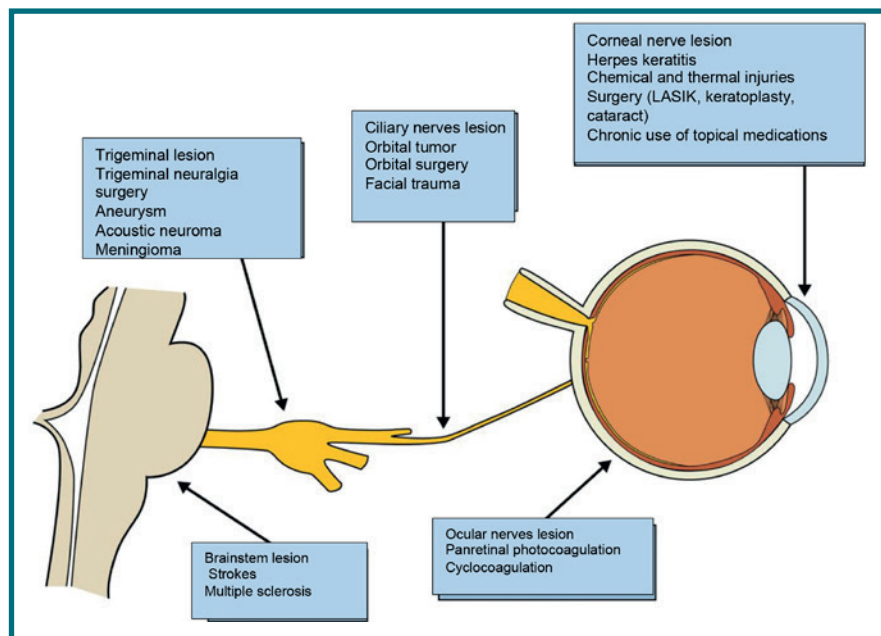


Fig. 1 - Cause più comuni di CN. Immagine tratta da "Versura P, Giannaccare G et al. Neurotrophic keratitis: current challenges and future prospects. Eye Brain. 2018;10:37-45.<sup>3</sup>

traumatismo con la congiuntiva palpebrale e facilitare la riepitelizzazione del danno.

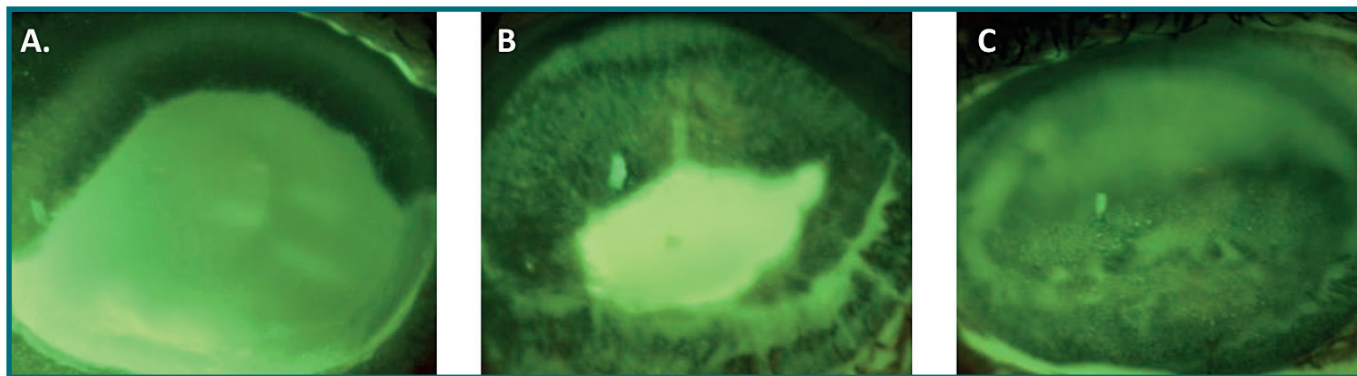
### Seconda linea di trattamento: autosiero

In associazione ai precedenti trattamenti, si è mostrato nel tempo molto efficace l'utilizzo di un collirio ottenuto a partire dal siero periferico del paziente, conosciuto come autosiero. Attraverso la centrifugazione di un campione ematico del paziente si preleva il soprannatante che è ricco di fattori di crescita, tra cui la fibronectina e la vitamina A con effetto epiteliotrofico. Il trattamento prolungato con autosiero favorisce una vigorosa crescita dell'epitelio ed un miglioramento della trasparenza corneale, in associazione ad una riduzione del dolore percepito dal paziente.<sup>4</sup> Un esempio dell'efficacia di questo trattamento è rappresentato dalla sequenza di immagini contenute nella figura 2.

### Terza linea di trattamento: NGF (Nerve Growth Factor) collirio

Le cellule epiteliali ed i cheratociti secernono neuropeptidi e neurotrofine utili per la crescita dei nervi, i quali favoriscono la sopravvivenza, la differenziazione e la maturazione delle cellule; di contro, i nervi corneali esprimono vari neuromodulatori tra cui la sostanza P (SP) ed il calcitonin gene-related peptide (CGRP) che supportano e favoriscono a loro volta lo sviluppo dei cheratociti.<sup>5</sup>

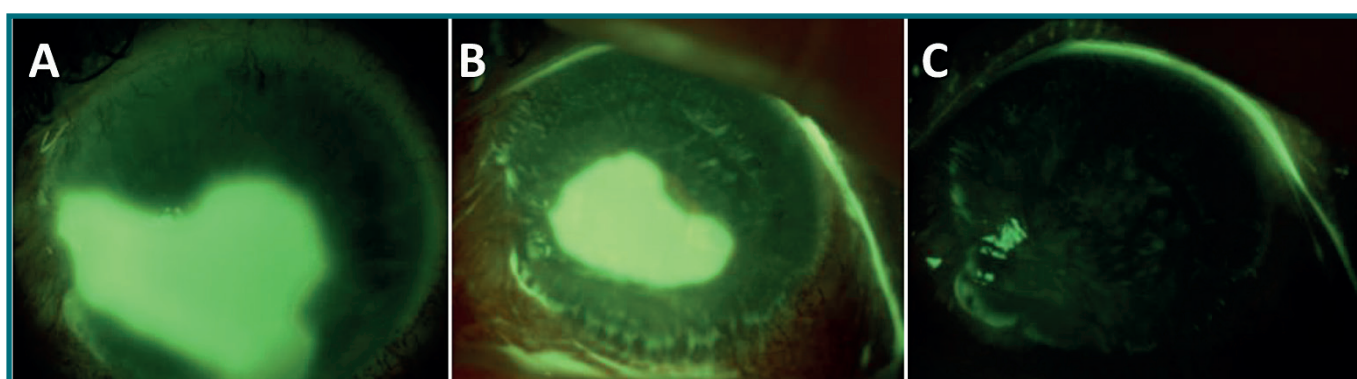
Esistono dei casi di CN in cui il quadro clinico non mostra segni di miglioramento dopo utilizzo



*Fig. 2 - Fotografie effettuate con lampada a fessura con filtro verde previa colorazione con fluoresceina.*

*A: Area di ampia disepitelizzazione corneale estesa quasi all'intera cornea al momento della diagnosi.  
B: A distanza di 2 settimane dall'inizio del trattamento con autosiero l'area di disepitelizzazione appare significativamente ridotta.*

*C: A distanza di 1 mese dall'inizio del trattamento con autosiero il difetto epiteliale appare completamente chiuso.*



*Fig. 3 - Fotografie effettuate con lampada a fessura con filtro verde previa colorazione con fluoresceina.*

*A: Area di ampia disepitelizzazione corneale dovuta a cheratite neurotrofica estesa quasi a tutta la metà inferiore della cornea al momento della diagnosi.*

*B: A distanza di 2 settimane dall'inizio del trattamento con il collirio a base di NGF l'area di disepitelizzazione appare significativamente ridotta.*

*C: A distanza di 1 mese dall'inizio del trattamento con il collirio a base di NGF il difetto epiteliale appare completamente chiuso.*

dell'autosiero per via topica; in tali casi a nostro avviso si pone l'indicazione per l'utilizzo del collirio a base di nerve growth factors (NGF, Oxervate, Dompè). Si tratta del primo trattamento approvato per la CN. Alcuni studi hanno evidenziato che la rigenerazione dell'epitelio corneale è superiore con Oxervate rispetto al trattamento con altri farmaci ("veicolo").<sup>6</sup>

Un esempio dell'efficacia di questo trattamento è rappresentato dalla sequenza di immagini contenute nella figura 3.

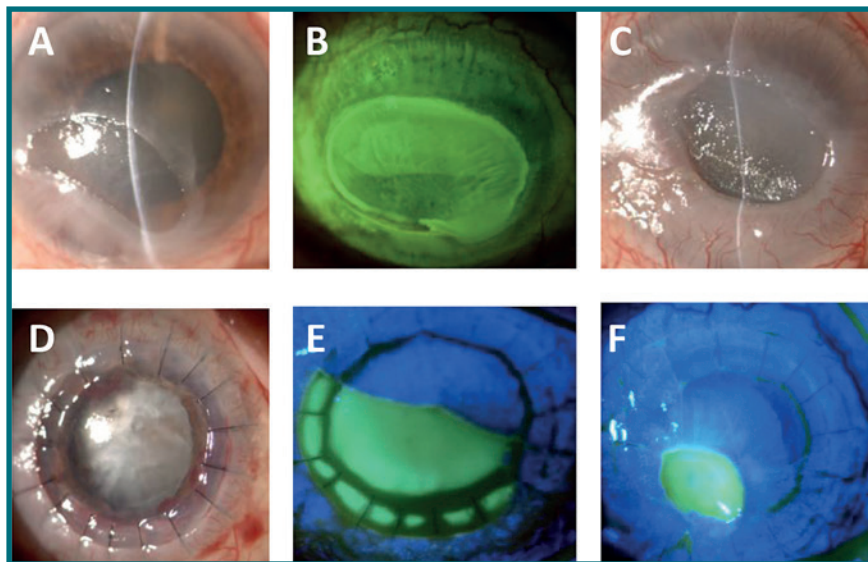
#### **Quarta linea di trattamento: neurotizzazione corneale**

Quando neppure il collirio a base di NGF è sufficiente a garantire il miglioramento o la risoluzione del quadro clinico, il nostro approccio si rivolge ad un

recentissimo intervento chirurgico denominato neurotizzazione corneale. Tale trattamento prevede 2 diversi approcci: diretto con trasposizione dei nervi sovraorbitari/sovratrocleari controlaterali sulla superficie corneale affetta; indiretto con il trapianto di un nervo autologo (per lo più il nervo surale). Il primo approccio, seppur più invasivo perché prevede una incisione coronale, risulta più efficace in quanto prescinde dalla creazione di una neurorrafia che è una nota causa di perdita assonale. È stato dimostrato che la neurotizzazione corneale favorisce il rapido miglioramento del quadro clinico con ripristino anche dell'acuità visiva.<sup>7</sup>

#### **Casi complessi/non rispondenti alla terapia**

Purtroppo non tutti i casi di CN rispondono ai trattamenti sopra elencati. Nella figura 4 è mostrata una



*Fig. 4 - Fotografie effettuate con lampada a fessura senza filtro, con filtro verde (B) e blu (E - F) previa colorazione con Fluoresceina.*  
 A: Area di disepitelizzazione corneale al momento della diagnosi. Si inizia il trattamento con collirio a base di siero prima ed NGF dopo.  
 B: A distanza di 2 settimane dall'inizio della terapia con NGF si nota che il trattamento non ha determinato benefici in quanto l'area di disepitelizzazione appare ingrandita.  
 C: Area di ulcerazione paracentrale con perforazione corneale a distanza di 1 mese dall'inizio del trattamento con il collirio a base di NGF. Si sospende il collirio a base di NGF e si pone indicazione per una cheratoplastica perforante tettonica.  
 D: Aspetto del lembo trapiantato a distanza di 15 giorni dalla chirurgia.  
 E: A distanza di 1 mese si nota una ampia area di disepitelizzazione sul lembo corneale trapiantato.  
 F: A distanza di 2 mesi dal trapianto si ha una recidiva della perforazione della cornea.

sequenza di acquisizioni alla lampada a fessura in una paziente con CN secondaria a cheratite erpetica che è

ve, e andrebbe indicata nei pazienti che non ha risposto ai precedenti trattamenti medici. ■

andata incontro a perforazione corneale con conseguente cheratoplastica tettonica andata incontro anch'essa a deficit di riepitelizzazione corneale prima e perforazione dopo.

### Conclusioni

La cheratite neurotrofica ha un decorso che varia per presentazione di segni e manifestazioni cliniche a seconda della causa e della gravità del singolo caso clinico. L'approccio diagnostico-terapeutico da noi utilizzato e presentato in questo articolo è tratto dalle raccomandazioni di trattamento della CN. In particolare, l'utilizzo dell'autosiero è un valido ed economico approccio al trattamento della CN, sia per i positivi otucomes clinici che per l'assenza di rischi di reazioni avverse grazie alla completa assenza di antigenicità. Il collirio NGF è una terapia topica da poco approvata per la CN che favorisce una adeguata riepitelizzazione corneale in pazienti che non rispondono all'autosiero. A fronte di una efficacia comprovata vi sono costi di approvvigionamento tutt'oggi molto elevati. La neurotizzazione corneale rappresenta il più innovativo baluardo terapeutico nei pazienti con CN gra-

## REFERENCES

1. Feroze KB, Patel BC. Neurotrophic Keratitis. 2020 Aug 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 28613758.
2. Characterization by Belmonte's Gas Esthesiometer of Mechanical, Chemical, and Thermal Corneal Sensitivity Thresholds in a Normal Population. Marisa Tesón; Margarita Calonge; Itziar Fernández; Investigative Ophthalmology & Visual Science May 2012
3. Kirgiz A, Akdemir MO, Yilmaz A, Kaldirim H, Atalay K, Asik Nacaroglu S. The Use of Autologous Serum Eye Drops after Epithelium-off Corneal Collagen Crosslinking. Optom Vis Sci. 2020 Apr;97(4): 00-304.
4. Park JK, Charlson ES, Leyngold I, Kossler AL. Corneal Neurotization: A Review of Pathophysiology and Outcomes. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2020 Sep/Oct;36(5):431-437.
5. Deeks ED, Lamb YN. Cenergermin: A Review in Neurotrophic Keratitis. Drugs. 2020 Apr;80(5):489-494.
6. Park JK, Charlson ES, Leyngold I, Kossler AL. Corneal Neurotization: A Review of Pathophysiology and Outcomes. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2020 Sep/Oct;36(5):431-437.



# L'ostruzione congenita del dotto nasolacrimale



**Paolo Capris**

già Responsabile UOC Oculistica IRCCS G. Gaslini, Genova

**Abstract:** L'ostruzione congenita del dotto nasolacrimale (Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction: CNLDO) è una affezione frequente nel neonato e nella prima infanzia che va incontro, nella maggior parte dei casi, alla risoluzione spontanea. Tuttavia rappresenta un elemento di preoccupazione per i genitori e sembrerebbe costituire un fattore di rischio ambliopico. La risoluzione può essere facilitata con il massaggio del sacco lacrimale, tuttavia, in una modesta percentuale di casi, trova indicazione il provvedimento chirurgico di sondaggio del dotto nasolacrimale, la cui tempistica è tuttora oggetto di differenti orientamenti. Vengono descritti alcuni accorgimenti nell'esecuzione della procedura chirurgica con l'obiettivo di favorirne il successo. L'impianto di uno stent nel corso del primo o eventuale successivo intervento, è indicato in caso di insuccesso, mentre in caso di fallimento di ogni provvedimento, deve essere presa in considerazione la dacriocistorinostomia in età successiva.

**Keywords and abbreviations:** Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction: CNLDO, Dacriostenosi congenita, Dacriocistite del neonato, Epifora neonatale.

## Introduzione

L'ostruzione congenita del dotto nasolacrimale (Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction: CNLDO) comunemente anche denominata Dacriostenosi congenita o Dacriocistite neonatale è rappresentata dalla impervietà delle vie di deflusso delle lacrime, presente alla nascita, a cui può associarsi un fenomeno infettivo del contenuto del sacco, mono o bilaterale, con frequente risoluzione spontanea. L'impervietà delle vie lacrimali alla nascita ha una prevalenza che varia dal 5 al 20% (1) ed origina dalla persistenza di una ostruzione di natura membranosa, ossea o malformativa nella porzione distale del dotto nasolacrimale (2), ove sfocia nel meato inferiore, dietro la testa del cornetto inferiore, costituendo la cosiddetta valvola di Hasner.

## Anatomia

L'anatomia delle vie lacrimali di deflusso del neonato e del lattante, presenta alcune differenze rispetto a quella dell'adulto. Oltre alla brevità del percorso, i puntini lacrimali possono presentare un'atresia o stenosi, anche

modesta, o una duplicità di quello inferiore. Il percorso del canalino, più breve, presenta comunque l'angolatura dell'ampolla, nel passaggio da verticale ad orizzontale, nello spessore palpebrale (elemento importante per l'ancoraggio del "rostr" delle protesi moncanalicolari). La fossa lacrimale ha un'apertura più ampia che nell'adulto ed estesa inferiormente (Fig. 1), mentre lo sbocco

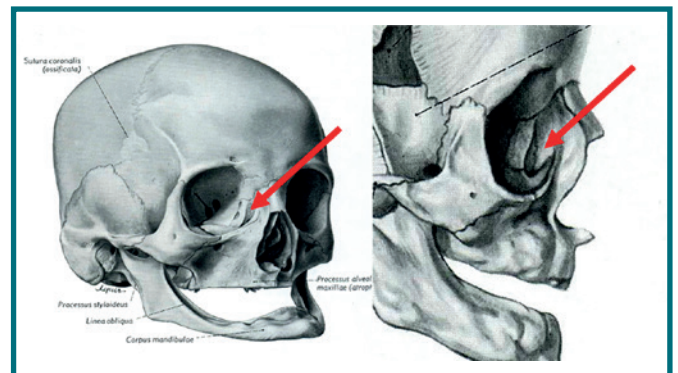


Fig. 1 - Cranio di lattante. La freccia indica la fossa lacrimale

Causa dell'ostruzione dopo fallimento di specillazione	N°	%
Insufficienza funzionale	7	8.3
Meato inferiore spesso	4	4.7
Sottile membrana nella valvola di Hasner	3	3.6
Spessa membrana e fibrosi nella valvola di Hasner	18	21.4
Progressione sottomucosa nella parete nasale	28	33.3
Uscita nella cavità nasale da diverse localizzazioni	17	20.3
Rigonfiamento della mucosa nasale nell'orifizio distale del dotto	4	4.7
Mucocele	2	2.3
Polipi nasali	1	1.1

Fig. 2 - Reperti endoscopici di cause di fallimento di procedure di sondaggio delle vie lacrimali (Okumus S, et al. Efficiency of endoscopic imaging in repetitive probing following unsuccessful probing. Eur J Ophthalmol. 2012)

nel meato inferiore può presentare numerose varianti anatomiche (visibili quasi esclusivamente con metodica endoscopica), alcune delle quali con un percorso più o meno lungo sottomucoso, il che rende conto dell'attenzione che deve essere rivolta, nelle manovre chirurgiche, all'effettiva penetrazione libera dell'estremità della sonda diagnostica o dello stent nella cavità nasale. In un'analisi endoscopica di ripetuti sondaggi infruttuosi sono state individuate, come più frequenti cause di fallimento, la progressione sottomucosa dell'ultimo tratto del dotto, l'ectopia dello sbocco e una particolare fibrosi della valvola di Hasner (2) (Fig. 2).

### Anamnesi ed esame obiettivo

L'anamnesi è fondamentalmente rivolta all'epoca di insorgenza e continuità dell'epifora, alla natura della secrezione, alla spontanea eventuale risoluzione della sintomatologia nell'occhio adelfo, se bilaterale, alla utilizzazione di farmaci topici, e alle modalità di esecuzione del massaggio del sacco.

L'esame del bambino si concentra sulla verifica di normalità del puntino lacrimale, la presenza di edema e iperemia in corrispondenza della fossa nasale, lo stato della cute palpebrale, la natura della secrezione spontanea o all'atto alla spremitura del sacco e la dolorabilità durante la manovra.

Non va trascurata, soprattutto nelle forme monolaterali, la valutazione dell'anisometropia e di fattori di rischio ambliopico.

### Sintomatologia

Le manifestazioni cliniche della CNLDO esordiscono nel neonato dopo 10-15 gg dalla nascita conseguentemente al fatto che, pur essendo ostruite le vie di deflusso delle lacrime, l'imaturità del sistema secretorio genera una minor produzione di lacrime, che

maschera la comparsa dei sintomi. Le manifestazioni cliniche ben note sono rappresentate dall'epifora (fuoriuscita delle lacrime dal fornice), dalla secrezione mucosa o mucopurulenta, che più facilmente si accumula al canto interno, conseguentemente al ristagno delle lacrime all'interno del sacco. Quest'ultima è più frequente quando l'ostruzione ha sede nella valvola di Hansen ed è rara, invece, se la localizzazione è a livello dei puntini o delle vie lacrimali superiori, fino alla valvola di Rosenmueller. La secrezione mucopurulenta e l'epifora possono causare un fenomeno irritativo della cute palpebrale inferiore. Il possibile rigonfiamento in corrispondenza del sacco lacrimale, con iperemia e dolorabilità è indice della occlusione a monte e a valle del sacco, con conseguente creazione dell'empieuma o dacriocistocele. Difficilmente si associa ad un interessamento flogistico infettivo congiuntivale. Bilaterale nel 20% dei casi.

### Evoluzione

La risoluzione dell'ostruzione o della stenosi è, come noto, spontanea nella maggior parte dei casi. La letteratura indica una risoluzione spontanea entro l'anno di età in circa il 93%, con percentuali che variano dal 15 al 80% nel primo trimestre, 45-70% nel secondo e 71-60% nel terzo (3). Le probabilità di risoluzione spontanea diminuiscono con l'avvicinarsi o oltrepassare l'età di un anno (1,4). A tal fine può essere orientativa in termini pratici la tabella della Fig. 3.

100 nati fisiologici a termine		
età	Ostruzione congenita dotto nasolacrimale	Risoluzione spontanea %
nascita	20 (20%)	
3 mesi	17	15 %
6 mesi	9	45 %
9 mesi	6	71 %
12 mesi	1,5	93 %
< 24 mesi	0,7	97 %

Fig. 3. Percentuale di risoluzione spontanea della CNLDO in rapporto all'età. (Paul, T.O.; J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus 1985)

### Terapia

La manifestazione più evidente, rappresentata dall'epifora, conseguente alla impossibilità di deflusso attraverso il dotto, non può trovare alcuna soluzione

farmacologica. L'infezione del contenuto del sacco nasolacrimale è un evento frequente, con andamento variabile, spesso correlato ad una mucosite delle prime vie respiratorie, frequente nella prima infanzia. Può produrre un notevole giovamento una banale igiene palpebrale, con semplice asportazione del secreto, con frequenza correlata alla sua produzione, mediante semplice cotone imbevuto di soluzione fisiologica o utilizzando salviettine igienizzanti confezionate, eventualmente intiepidite, reperibili in farmacia.

L'aspirazione del muco nasale, mediante pipette appositamente realizzate, e l'instillazione di decongestionanti nelle narici, secondo prescrizione del pediatra, possono agevolare la disostruzione del dotto nel meato inferiore (5,6).

L'utilizzo di colliri antibiotici può ridurre solo temporaneamente la componente purulenta del contenuto del sacco, se preceduta dallo svuotamento dello stesso mediante digitopressione e successiva pulizia. L'impervietà delle vie lacrimali di deflusso impedisce il passaggio del farmaco in rinofaringe, per cui molecole, di per sé controindicate, quale il cloramfenicolo, possono trovare comunque indicazione per brevi periodi, quando la sola igiene si rivelasse inefficace. Il tentativo di debellare l'infezione modificando la molecola utilizzata, nel sospetto di resistenze batteriche, non trova razionale scientifico (7). In caso di manifesto fenomeno infettivo del sacco con edema, iperemia e dolorabilità intensa, si rende necessaria una terapia antibiotica per via generale, concordata con il pediatra, eventualmente associata ad antinfiammatori-analgesci, che risolve in breve tempo il fatto acuto, ma che deve orientare più facilmente verso un successivo provvedimento chirurgico.

### Massaggio sacco lacrimale

Premessi i limiti e le applicazioni di una eventuale terapia medica topica o generale, e non limitandosi all'attesa di una possibile risoluzione spontanea e, prima di provvedimenti chirurgici, trova senz'altro indicazione il massaggio del sacco lacrimale, proposto da Crigler nel 1923 (8,9).

La manovra consiste nella digitopressione mediante il proprio primo dito (pollice) in corrispondenza della fossa lacrimale del bambino, con lo scopo di creare una pressione idrostatica ad opera del contenuto del sacco lacrimale, verso lo sbocco delle vie lacrimali nella cavità nasale, per forzare l'apertura dell'ostacolo meccanico, generalmente rappresentato da una ostruzione membranosa in corrispondenza della valvola di Hasner. La manovra eseguita con una prudente, ma efficace compressione, deve essere ripetuta dai genitori più volte al

giorno (ad esempio, in occasione del cambio del pannolino), dopo diretta istruzione da parte dell'oculista. Per facilitare la manovra deve essere mantenuta ferma la testa del bambino con una mano ed esercitata la pressione, con la punta del primo dito, dell'altra mano, in corrispondenza della fossa lacrimale, ponendo le altre dita sulla guancia controlaterale. Alla manovra deve seguire la opportuna igiene palpebrale, mediante cotone umido o apposite salviettine imbevute, reperibili in commercio. Ancora più efficace l'associazione di lavaggi delle cavità nasali, mediante soluzione fisiologica, aspirazione del muco mediante i dispositivi appositamente dedicati, facilmente reperibili in farmacia ed eventuale instillazione di topici decongestionanti, a giudizio del pediatra.

Alla manovra descritta può essere eventualmente associata quella di svuotamento del contenuto del sacco lacrimale, attraverso il massaggio in corrispondenza della fossa lacrimale, con movimento dal basso verso l'alto, dopo il quale, eseguita la opportuna pulizia e rimozione del contenuto, può trovare indicazione l'instillazione di un collirio antibiotico, in caso di secrezione mucopurulenta.

Uno studio comparativo fra l'utilizzo del massaggio del sacco e la semplice osservazione ha confermato l'efficacia di tale procedura (10).

### Tecnica chirurgica

Le raccomandazioni della Società Italiana di Oftalmologia Pediatrica SIOP (reperibili sul sito web: [www.siop-ispo.com](http://www.siop-ispo.com)) descrivono i tempi chirurgici come segue:

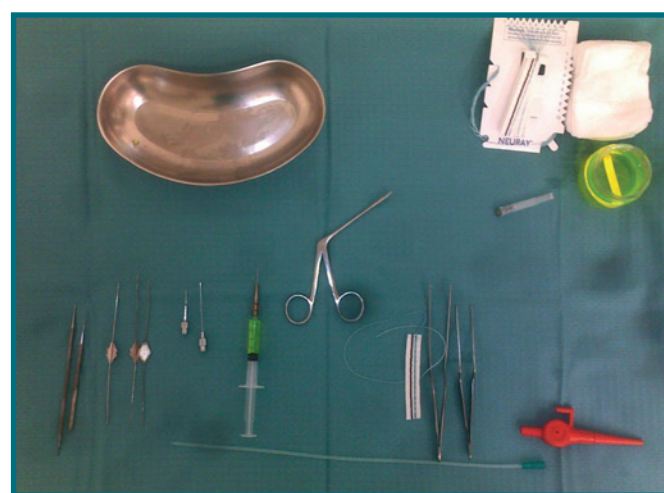


Fig. 4 - Strumentario per il sondaggio e/o posizionamento di uno stent: divulsori del puntino, sonde di Bowman, aghi-cannula, soluzione colorata con fluoresceina, pinza "alligatore" di Hartmann, pinze a baionetta, stuelli, sonda di aspirazione endonasale.

“1) Dilatazione dei puntini lacrimali con sonde coniche. 2) Successiva introduzione della sonda di Bowman in lega metallica. 3) La sonda viene inizialmente indirizzata medialmente, fino al contatto con la parete mediale del sacco in prossimità delle ossa nasali. 4) Viene quindi ruotata di circa 90° e spinta in basso, verso il meato inferiore; al termine della progressione è frequente la percezione di una resistenza elastica, corrispondente della valvola di Hasner imperforata, e la netta sensazione della sua apertura. Una modesta emorragia intraoperatoria è a questo punto possibile, specie negli interventi eseguiti tardivamente. 5) Retratta la sonda si procede quindi alla irrigazione della via lacrimale con soluzione antibiotica diluita. L'ago cannula deve essere introdotto nel dotto nasolacrimale, ed il deflusso della soluzione in rinofaringe deve essere libero e privo di resistenze.

In caso di fallimento del sondaggio è possibile la ripetizione del medesimo intervento a breve termine (dopo circa 2 mesi), o passare direttamente, specie quando la stenosi si mantiene serrata, all'intervento di dacriointubazione bi canalicolare. Tale intervento prevede i seguenti tempi: 1) Dilatazione dei puntini lacrimali 2) Introduzione di sostanza viscoelastica 3) Passaggio di un'ansa in monolene 4.0 da puntino a puntino con sonda curva 4) Sondaggio con sonda di Juneman (con mandrino) e passaggio di filo monolene 4.0 5) Passaggio del filo in cavità nasale 6) Trazione del filo all'esterno del naso 7) Asportazione della sonda di Juneman, ancoraggio del filo all'ansa e trazione dell'ansa all'esterno della narice 8) Ancoraggio dei capi dell'ansa al tubicino in Silastic® 9) Trazione del tubicino all'interno del dotto nasolacrimale, previa dilatazione e introduzione di sostanza Viscoelastica 10) Asportazione del filo in monolene ed annodamento delle estremità del tubicino nella narice. Il tubicino deve essere mantenuto almeno per 3-4 mesi ed ha la funzione di conformare e mantenere pervia la via lacrimale, riducendo il rischio di stenosi cicatriziali.”

L'esperienza personale e dei collaboratori presso l'Ospedale Pediatrico G. Gaslini ha portato ad adottare la seguente tecnica chirurgica:

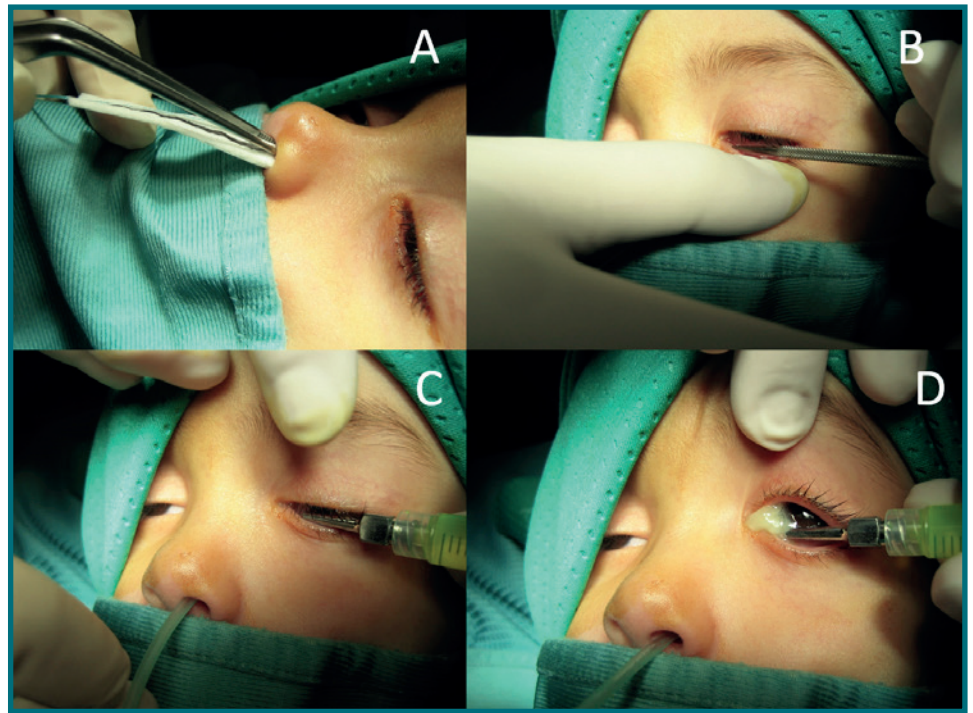


Fig. 5

- A) Posizionamento di stuello endonasale.  
 B) Dilatazione del puntino lacrimale inferiore.  
 C) Aspirazione dalla cavità nasale del liquido colorato, iniettato attraverso il puntino inferiore.  
 D) Reflusso di materiale muco-purulento da entrambi i puntini.

- preparazione del tavolo come strumentario rappresentato in Fig. 4.
- introduzione di stuello imbevuto di spray nasale di fenilefrina al 0.5%, nella cavità nasale da trattare (Fig. 5A).
- spremitura del sacco lacrimale per eventuale svuotamento del suo contenuto.
- verifica della presenza o anomalia dei puntini lacrimali.
- dilatazione del puntino lacrimale inferiore mediante divulsore (in caso di stenosi marcata, reperimento mediante microscopio operatorio e paziente dilatazione con divulsore più affilato o ago da insulina, qualora il puntino risultasse epitelizzato) (Fig. 5B).
- rimozione dello stuello, introduzione di catetere di aspirazione per le vie nasali nella narice corrispondente.
- irrigazione con soluzione fisiologica colorata (mediante immersione in una vaschetta sterile di due strips di fluoresceina) attraverso il puntino lacrimale inferiore (e in alternativa il superiore in caso di difficoltà) e verifica del passaggio in rinofaringe (Fig. 5C) o reflusso dal puntino stesso, dal superiore o entrambi (Fig. 5D).
- sondaggio mediante sonda di Bowman 000 con la metodica sopradescritta (raccomandazioni SIOP) (Fig. 6 A,B).

- *verifica della fuoriuscita della punta della sonda dalla valvola di Hasner o comunque dallo spazio sottomucoso (avvalendosi di rinoscopio e fonte di illuminazione coassiale) mediante reperimento della stessa con altra sonda di Bowman 1.0, introdotta dalla narice corrispondente e confermata dalla sensazione di contatto "metallo con metallo" fra i due ferri e movimento oscillatorio della estremità esterna della sonda introdotta nel sacco (11) (Fig. 6C).*
- *rimozione delle due sonde e lavaggio con soluzione colorata nel canalino lacrimale per confermare il passaggio del liquido in rinofaringe, che deve avvenire senza resistenze o eccessiva pressione sullo stantuffo della siringa (Fig. 6D).*
- *in caso di risposta non convincente (in base alle esperienze del chirurgo), ripetizione del sondaggio e controllo della sensazione di contatto "metallo con metallo".*
- *ripetizione del lavaggio, eventualmente ritentando le manovre attraverso il puntino superiore*
- *in caso di risultato ancora "non convincente" per difficoltà nella manovra di sondaggio, di deflusso del liquido di lavaggio o per l'età del paziente: introduzione dello stent (nella nostra esperienza monocanalicolare "Monoka"®).*
- *ulteriore dilatazione del puntino lacrimale ritenuto più idoneo, in misura tale da permettere agevolmente il passaggio della parte metallica dello stent, ma senza compromettere la tenuta del "rostro" dell'apice esterno in silicone, che inserito nell'ampolla del canalino lacrimale, ancora il piatto della parte esterna del dispositivo al bordo palpebrale.*
- *in caso di difficoltà ad accedere al meato inferiore per reperire la sonda, delicata lussazione del cornetto inferiore mediante scolla-periostio, introdotto nel meato inferiore, con movimento di allontanamento del cornetto dalla parete (12) (Fig. 7).*
- *paziente reperimento nella narice dell'estremità metallica dello stent, con sonda di Bowman introdotta nella narice (avvalendosi di rinoscopio e fonte di*

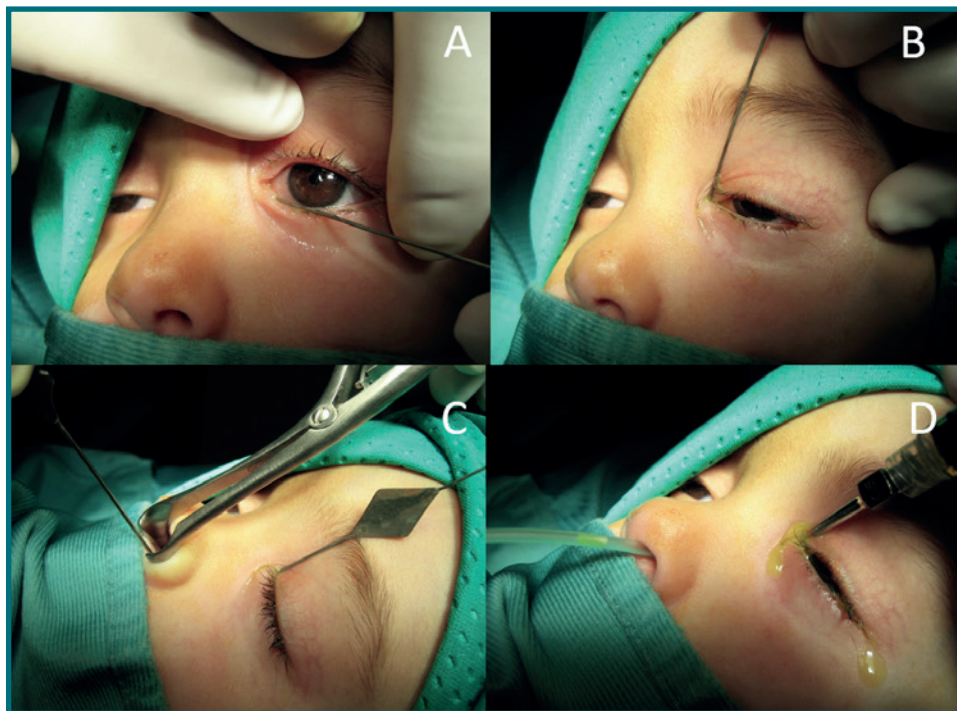


Fig. 6

- A) *Introduzione della sonda di Bowman 000 attraverso il puntino inferiore.*
- B) *Raggiunta la parete mediale del sacco, introduzione della sonda lungo il dotto fino al meato inferiore.*
- C) *Verifica del contatto metallo con metallo con altra sonda introdotta nella narice nel meato inferiore.*
- D) *Verifica del passaggio in rinofaringe del liquido colorato.*

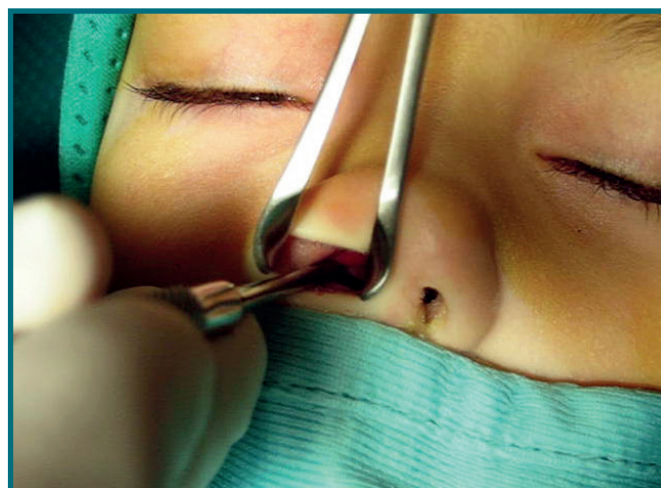


Fig. 7 - Lussazione del cornetto inferiore.

*illuminazione coassiale). Al fine di valutare la lunghezza della porzione metallica dello stent introdotta nel dotto, può essere di aiuto il posizionare una sonda di Bowman esternamente alla narice e parallelamente allo stent.*

- *estrazione dello stent dalla narice mediante pinza "alligatore" di Hartmann, ponendo massima attenzione*



Fig. 8 - Introduzione di stent monocanalicolare attraverso il puntino inferiore, con manovra combinata di spinta della estremità metallica superiore e trazione della estremità inferiore attraverso la narice, mediante pinza "alligatore".

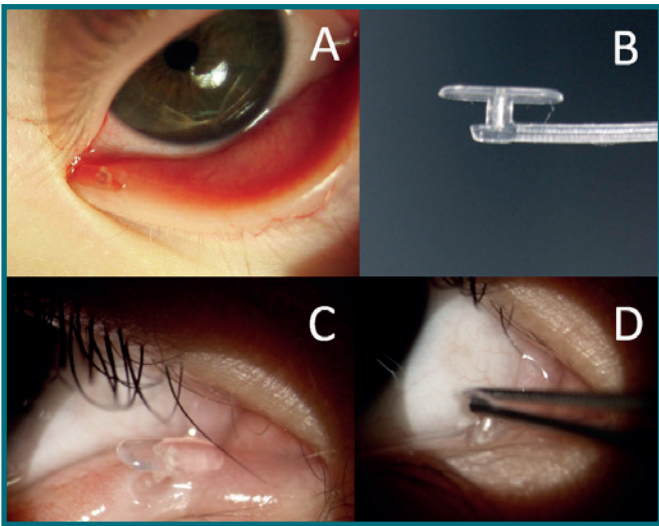


Fig. 9

- A) Piatto dello stent introdotto nel canalino inferiore  
 B) Estremità dello stent Monoka® angolato a 90° con rostro che si incastra nell'ampolla del canalino.  
 C-D) Rimozione mediante pinza serrafili di stent monocanalicolare, sei mesi dopo il posizionamento.

*ad afferrare la estremità dello stent e agendo con manovra congiunta di spinta dell'altra estremità metallica (Fig. 8).*

- *l'estrazione è senz'altro più difficoltosa qualora non si fosse afferrata l'estremità dello stent in quanto, l'inevitabile scontro della stessa con il pavimento della narice, obbliga a produrre, con la trazione, la ripiegatura della punta metallica dello stent (peraltro discretamente malleabile).*
- *estrazione della parte in silicone dello stent mediante semplice trazione fino all'ancoraggio del piano di*

*appoggio sulla superficie del bordo palpebrale (Fig. 9A) garantita dall'angolazione a 90° e dal rostro (Fig. 9B) che si inserisce nell'ampolla del canalino lacrimale.*

- *Sezione del filo di silicone a circa 5 mm internamente al bordo della narice.*
- *Ripetizione di tutte le fasi in caso di patologia dell'occhio adelfo.*
- *Rimozione indolore dello stent dopo 6 mesi mediante una pinza serrafili con una brevissima immobilizzazione del paziente (Fig. 9 C, D).*

In una esperienza personale in un campione di 56 occhi affetti da CNLDO in pazienti sottoposti a sondaggio in età compresa fra 12 e 25 mesi, l'impianto di stent monocanalicolare (Monoka®) all'atto del primo intervento (con le indicazioni sopraesposte: sondaggio con risultato arbitrariamente giudicato "non convincente": per difficoltà nella manovra di sondaggio, di deflusso del liquido di lavaggio o età del paziente) è stato eseguito nel 64,3% degli occhi. L'insuccesso, valutato a 2 mesi di distanza dalla rimozione dello stent (eseguita al sesto mese dall'inserimento) si è presentato in due occhi (un paziente con discrete note malformative).

Fra le cause più frequenti di fallimento Okumus S. (2) ha rilevato nel 33% la progressione sottomucosa dell'ultimo tratto del dotto. A tal proposito si rivela particolarmente rilevante ai fini del successo chirurgico la manovra di riscontro del contatto "metallo con metallo" della sonda di Bowman, introdotta attraverso la narice e quella introdotta nella manovra di specillazione attraverso il dotto. La percezione di tale contatto, indice di superamento di un eventuale tragitto sottomucoso, è un indice prognostico favorevole sulla efficacia della manovra chirurgica (11).

Il confronto fra l'efficacia del posizionamento di uno stent monocanalicolare rispetto a quello bicanalicolare non ha rivelato una differenza significativa (13,14). Il vantaggio del monocanalicolare è la più facile manovra di fissazione e rimozione, un più semplice posizionamento e un costo minore, è per contro più facile la spontanea fuoriuscita o rimozione involontaria, il che però raramente compromette il successo dell'impianto. È comunque l'esperienza personale del chirurgo che deve orientare la scelta, anche in considerazione della specifica indicazione clinica.

Un'analisi dei fattori predittivi di successo chirurgico del sondaggio del dotto nasolacrimale evidenzia la indipendenza dal sesso, età, lateralità e pregressa terapia medica e una relativa possibilità di maggior successo al secondo tentativo (77% e 85% rispettivamente) (15). Altro fattore prognostico favorevole è rappresentato dalla facilità di deflusso riscontrata nella procedura di

irrigazione (15-17), il che ha confermato il nostro orientamento chirurgico verso un immediato impianto dello stent quando riscontrato tale ostacolo, senza rimandarlo ad un'eventuale successiva procedura chirurgica, in caso di insuccesso. Numerosi studi hanno confrontato vantaggi e svantaggi di una procedura chirurgica di sondaggio in età inferiore alla più diffusa tempistica compresa fra 12 e 15 mesi di età (1,18-23), senza incontrovertibili evidenze sulla superiorità di altre scelte. Non si è evidenziato un maggior rischio di fenomeni cicatriziali che possano compromettere il successo chirurgico nel differire il trattamento oltre l'età di un anno.

Le probabilità di risoluzione spontanea diminuiscono con l'avvicinarsi o oltrepassare l'età di un anno. Le possibilità di successo del sondaggio calano al 85% fra i 2 e 3 anni, 63% da 3 a 4 anni, e 50% fra 4 e 5 anni (24-27).

Uno studio di Autori tedeschi sugli aspetti medici e psicologici della valutazione, da parte dei genitori, dello stress provato da se stessi e dai figli, sottoposti a trattamento della ostruzione congenita del dotto nasolacrimale, ha evidenziato livelli significativamente superiori nei riguardi dei figli, quando la procedura fosse eseguita in anestesia locale, invece che generale. Tuttavia i genitori hanno dimostrato una maggiore accettazione per l'anestesia locale, in caso di precedenti esperienze con l'anestesia generale (28). Sicuramente l'anestesia locale, quando preferita dal chirurgo, limita le possibilità di un impianto di stent nella stessa seduta.

L'utilizzo di cateteri a palloncino (Balloon catheter) per la dilatazione peroperatoria del condotto nasolacrimale è stata recentemente confrontata (29,30) con la intubazione con stent rivelando una miglior efficacia, soprattutto in situazioni complesse, a scapito di un maggior costo della strumentazione.

Qualora ripetuti sondaggi e l'impianto di uno stent si rivelino infruttuosi, si rende necessario orientarsi verso la procedura di dacriocistorinostomia, che viene abitualmente posticipata al compimento del terzo anno di età, per la più avanzata ossificazione delle ossa nasali. L'utilizzo delle metodiche endoscopiche rende l'intervento più preciso, meno invasivo e più affine a quello

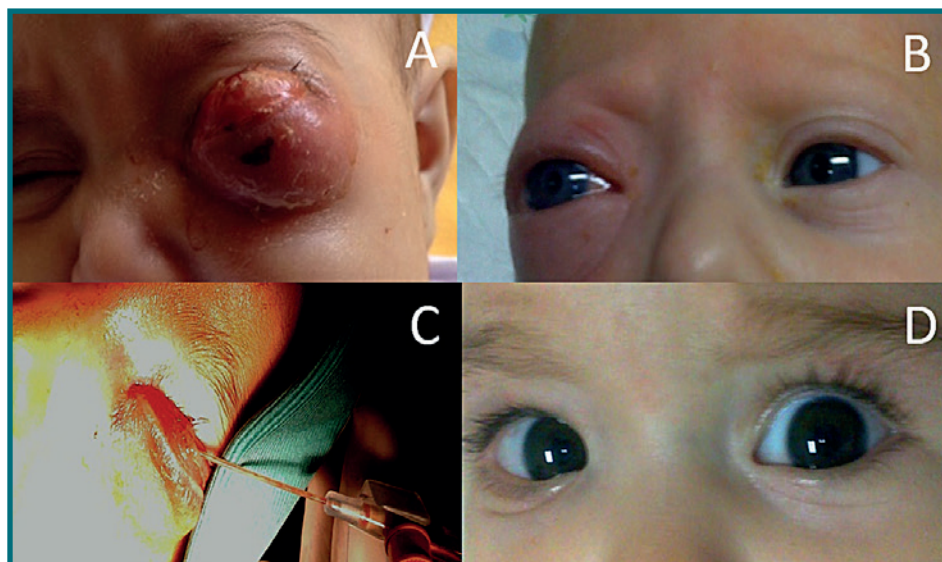


Fig. 10

- A) Dacriocistocele che provoca proptosi del bulbo.  
 B) Proptosi moderata per dacriocistocele con invasione dello spazio orbitario.  
 C) Svuotamento del dacriocistocele attraverso il fornice congiuntivale inferiore.  
 D) Risoluzione del caso A dopo un mese dal drenaggio e sondaggio.

dell'adulto (31-33).

In rari casi di dacriocistocele (34), con grave invasione ed ectasia del sacco all'esterno dell'orbita o addirittura al suo interno con spostamento del bulbo oculare (Fig. 10 A,B), si rende inevitabile una procedura chirurgica che prevede un cauto tentativo di specillazione dei canali lacrimali fino a raggiungere il sacco e, se inefficace, lo svuotamento della cavità cistica attraverso la cute o il fornice congiuntivale, successivamente utilizzando una cannula a punta smussa introdotta attraverso tale breccia, per l'aspirazione del contenuto (Fig. 10 C,D). Una specillazione delle vie lacrimali superiori può essere ritentata subito dopo, con cautela, o in una successiva procedura chirurgica, per prevenire il reiterarsi della ostruzione completa.

### Rischio ambliopico

Numerosi studi hanno valutato la correlazione fra la presenza di CNLDO e il rischio ambliopico anisometrico.

Saleem A.A. (35) et al. hanno evidenziato la prevalenza di una anisometropia (>1.5 D) nel 13.7% di bambini di età compresa fra 0 e 6 aa. affetti da CNLDO monolaterale, valore circa tre volte superiore a quello di una popolazione sana (2.3% to 3.4%). Uno studio analogo di Kipp (36) ha evidenziato una prevalenza doppia di anisometropia nei bambini affetti da CNLDO monolaterale.

Alla base di tale fenomeno risiederebbe il fatto che la appropriata messa a fuoco delle immagini sulla retina

sia alla base del processo fisiologico di emmetropizzazione del bambino. La percezione di immagini sfocate o deformate, a causa del ristagno lacrimale o mucoso sulla superficie oculare, in caso di ostruzione delle vie lacrimali di deflusso monolaterale, potrebbe condurre a un processo asimmetrico di emmetropizzazione e conseguente anisometropia.

La letteratura è divisa sulla questione dell'associazione dei fattori di rischio dell'ambliopia con CNLDO. Matta et al. (37) hanno studiato 402 pazienti con CNLDO e hanno riscontrato la prevalenza di fattori di rischio di ambliopia nel 22%. Piotrowski et al. (38) hanno studiato 305 bambini consecutivi con CNLDO e hanno evidenziato che il 9,8% era affetto da anisometropia. L'errore di refrazione più comune era l'anisometropia ipermetropica, osservata nell'86,6% e di quest'ultimi, l'88,5% presentava una grave ipermetropia negli occhi con CNLDO. Eshraghi et al. (39) hanno studiato 433 casi di CNLDO e hanno riportato fattori di rischio ambliopico nel 9,5% di questi, il 58,5% secondari ad anisometropia. Ramkumar et al. (40) in 142 bambini con CNLDO hanno riportato la prevalenza di fattori di rischio di ambliopia nel 20%. Ozgur et al. (41) hanno riportato fattori di rischio di ambliopia nel 27,5%. Kim (42) et al. hanno riportato fattori di rischio nel 35%. Siddiqui et al. (43,44) in 161 pazienti affetti da CNLDO hanno riportato una incidenza significativamente maggiore di anisometropia nelle affezioni unilaterali (13,7%) rispetto a quelle bilaterali (8,6%).

Numerose sono però le opinioni contrarie alla correlazione fra CNLDO e ambliopia anisometropica.

Ellis et al. (45) in un'ampia coorte di 4.792 bambini e hanno riscontrato, un'acuità visiva documentata in 2.249 pazienti, statisticamente non differente tra casi affetti da CNLDO e controlli ( $p < 0,89$ ) né con la presenza di astigmatismo ( $p < 0,32$ ) o strabismo. Pyi Son et al. (46) in 244 casi di CNLDO e hanno evidenziato nei casi con risoluzione spontanea precoce, una maggiore probabilità di anisometropia, rispetto a quelli con risoluzione spontanea tardiva o quelli sottoposti ad intervento chirurgico. Vagge (47) et al. hanno recentemente confrontato i fattori di rischio ambliopico, in accordo con le linee guida dell'American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, di una popolazione di neonati di età inferiore a 60 gg. affetti da CNLDO e un gruppo di controllo sano, non rilevando, in tale fascia di età, differenze significative né fra i due gruppi, né con l'occhio adelfo nelle affezioni monolaterali. Tale riscontro potrebbe avvalorare l'ipotesi di un fenomeno che si sviluppa successivamente. AHammad (48) e Badakere (49) e non hanno

evidenziato fattori di rischio differenti fra bambini affetti da CNLDO e sani.

Alla luce di quanto rilevato nella letteratura, il rischio ambliopico, fondamentalmente conseguente ad un minor processo di emmetropizzazione generato da una probabile visione imperfetta, conseguente ad una superficie oculare compromessa dalla lacrimazione o dalla secrezione, in presenza della CNLDO, impone una più attenta e stretta sorveglianza della refrazione e successivamente, dell'acutezza visiva di questi piccoli pazienti.

## Conclusioni

La CNLDO è una affezione frequente nel neonato e nel lattante, legata ad una imperfetta canalizzazione delle vie lacrimali, con la conseguente sintomatologia legata alla epifora e l'eventuale infezione del contenuto del sacco lacrimale. Essa rappresenta spesso un motivo di preoccupazione per i genitori, anche se la sua risoluzione spontanea è l'evento più frequente, quest'ultimo non sensibile ad una terapia medica, se non per casi complicati da infezioni gravi, ma favorito dal massaggio del sacco lacrimale. La letteratura riporta orientamenti controversi sulla indicazione a un provvedimento chirurgico prima o dopo l'età di un anno, oltre la quale è più rara la risoluzione spontanea. La procedura chirurgica trova accordo sulle modalità ben note, per le quali rappresentano accorgimenti utili ad un buon successo, la verifica della efficace fuoriuscita della sonda nel meato inferiore, la lussazione del cornetto inferiore e la eventuale apposizione di uno stent mono o bicanalicolare, quando il semplice sondaggio presenti particolari difficoltà e prevedibile insuccesso.

Pertanto potrebbe essere condivisibile l'orientamento ad un atteggiamento di attesa con massaggio del sacco lacrimale fino all'età di un anno e successiva procedura di sondaggio, in anestesia generale, associato ad impianto di stent mono o bicanalicolare nel corso della prima procedura, quando si presentino condizioni che ne facciano prevedere l'insuccesso.

Particolare attenzione deve essere rivolta alla possibile associazione della CNLDO monolaterale con la successiva comparsa di un'anisometropia, anche ambliopigena, legata ad un ostacolato processo di fisiologica emmetropizzazione. ■



## REFERENCES

1. Vagge A, Ferro Desideri L, Nucci P, Serafino M, Giannaccare G, Lembo A, Traverso CE. Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction (CNLDO): A Review. *Diseases*. 2018 Oct 22; 6(4):96. doi: 10.3390/diseases6040096. PMID: 30360371; PMCID: PMC6313586
2. Okumus S, Gürler B, Coskun E, Durucu C, Tatar MG, Yayuspayi R, Durucu E, Erbagci I. Efficiency of endoscopic imaging in repetitive probing following unsuccessful probing. *Eur J Ophthalmol*. 2012 Nov-Dec; 22(6):882-9. doi: 10.5301/ejo.5000149. Epub 2012 Apr 24. PMID: 22562295.
3. Sathiamoorthi S, Frank RD, Mohney BG. Spontaneous Resolution and Timing of Intervention in Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction. *JAMA Ophthalmol*. 2018 Nov 1;136 (11):1281-1286. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.3841.PMID: 30178001.
4. Anhalt J, Liu GT, Weiss SJ, Wajda BN, Schnall BM. Rate of Spontaneous Resolution of Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction Prior to Scheduled Probing in Children Older Than 1 Year. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2019 Apr 29;56:e 31-e33. doi: 10.3928/01913913-20190326-01. PMID: 31034086
5. Dotan G, Nelson LB. Congenital nasolacrimal duct obstruction: common management policies among pediatric ophthalmologists. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2015 Jan-Feb; 52(1):14-9. doi: 10.3928/01913913-20141028-01. Epub 2014 Nov 4. PMID: 25365513.
6. Paul, T.O. Medical management of congenital nasolacrimal duct obstruction. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus* 1985, 22, 68–70
7. MacEwen, C,Phillips, MG, Young, J.D. Value of bacterial culturing in the course of congenital nasolacrimal duct (NLD) obstruction. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus* 1994, 31, 246–250.
8. Bansal O, Bothra N, Sharma A, Walvekar P, Ali MJ. Congenital nasolacrimal duct obstruction update study (CUP study): paper I-role and outcomes of Crigler's lacrimal sac compression. *Eye (Lond)*. 2020 Aug 10. doi: 10.1038/s41433-020-01125-1. Epub ahead of print. PMID: 32778741.
9. Kim YS, Moon SC, Yoo KW. Congenital nasolacrimal duct obstruction: irrigation or probing? *Korean J Ophthalmol*. 2000 Dec;14(2):90-6
10. Karti, O, Karahan, E, Acan, D, Kusbeci, T. The natural process of congenital nasolacrimal duct obstruction and effect of lacrimal sac massage. *Int. Ophthalmol*.2016, 36, 845–849.
11. Mocan MC, Gulmez Sevim D, Kocabeyoglu S, Irkec M. Prognostic value of metal-metal contact during nasolacrimal duct probing. *Can J Ophthalmol*. 2015 Aug; 50(4):314-7. doi: 10.1016/j.jcjo.2015.04.009. PMID: 26257227.
12. Rajabi MT, Inanloo B, Salabati M, Rafizadeh M, Tabatabaie SZ, Bayat R, Mahmoudzadeh R. The Role of Inferior Turbinate Fracture in the Management of Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2019 May/June; 35(3):269-271. doi: 10.1097/IOP.0000000000001228. PMID: 30234839.
13. Rajabi MT, Zavarzadeh N, Mahmoudi A, Johari MK, Hosseini SS, Abrishami Y, Rajabi MB. Bicanalicular versus monocalicular intubation after failed probing in congenital nasolacrimal duct obstruction. *Int J Ophthalmol*. 2016 Oct 18; 9(10):1466-1470. doi: 10.18240/ijo.2016.10.16. PMID: 27803865; PMCID: PMC5075663.
14. Eshraghi B, Jamshidian-Tehrani M, Mirmohammadsadeghi A. Comparison of the success rate between monocalicular and bicanalicular intubations in incomplete complex congenital nasolacrimal duct obstruction. *Orbit*. 2017 Aug; 36(4):215-217. doi: 10.1080/01676830.2017.1337161. Epub 2017 Jun 19. PMID: 28627964.
15. Beato J, Mota Á, Gonçalves N, Santos-Silva R, Magalhães A, Breda J, Falcão-Reis F. Factors Predictive of Success in Probing for Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2017 Mar 1; 54(2):123-127. doi: 10.3928/01913913-20161013-02. Epub 2016 Dec 16. PMID: 27977034.
16. Andalib D, Nabei R. Intraoperative prognostic factors for probing outcome in children with congenital nasolacrimal duct obstruction. *Eur J Ophthalmol*. 2013 May-Jun; 23(3):329-32. doi: 10.5301/ejo.5000175. Epub 2012 Nov 19. PMID: 23225091.
17. Valcheva KP, Murgova SV, Krivoshiiska EK. Success Rate of Probing for Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction in Children. *Folia Med (Plovdiv)*. 2019 Mar 1; 61(1):97-103. doi: 10.2478/foimed-2018-0054. PMID: 31237856
18. Repka MX. Timing of Simple Probing for Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction: Not So Simple. *JAMA Ophthalmol*. 2018 Nov 1; 136(11):1286-1287. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.3855. PMID: 30178002.
19. Kashkouli MB, Karimi N, Khademi B. Surgical management of congenital nasolacrimal duct obstruction; one procedure for all versus all procedures for one. *Curr Opin Ophthalmol*. 2019 Sep; 30 (5):364-371. doi: 10.1097/ICU.0000000000000584. PMID: 31219833.
20. Trott S, Colgrove N, Westgate P, Bush M, Iverson K. Systematic review of endoscopic-assisted surgical management for congenital nasolacrimal duct obstruction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020 Dec; 139: 110448. doi: 10.1016/j.ijporl.2020.110448. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33091808.
21. Eustis HS, Nguyen AH. The Treatment of Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction in Children: A Retrospective Review. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2018 Jan 1; 55(1):65-67. doi: 10.3928/01913913-20170703-08. Epub 2017 Oct 9. PMID: 28991351.
22. Napier ML, Armstrong DJ, McLoone SF, McLoone EM. Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction: Comparison of Two Different Treatment Algorithms. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2016 Sep 1; 53(5):285-91. doi: 10.3928/01913913-20160629-01. Epub 2016 Aug 4. PMID: 27486727.
23. Petris C, Liu D. Probing for congenital nasolacrimal duct obstruction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jul 12; 7(7):CD011109. doi: 10.1002/14651858.CD011109.pub2. PMID: 28700811; PMCID: PMC5580992.
24. Une VL, Kulkarni SS, Nandedkar VS. Effect of Probing in Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction in Children Older Than 2 Years. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2019 May 22;56(3):141-145. doi: 10.3928/01913913-20190122-01. PMID: 31116859.
25. Reynolds M, Lueder G. Outcome of Primary Probing for Simple Membranous Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction in Children Older Than 4 Years. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2020 Jan 1;

## REFERENCES

- 57(1):44-47. doi: 10.3928/01913913-20191125-01. PMID: 31972040
26. Okumuş S, Öner V, Durucu C, Coşkun E, Aksoy Ü, Durucu E, Şahin L, Erbağcı I. Nasolacrimal duct intubation in the treatment of congenital nasolacrimal duct obstruction in older children. *Eye (Lond)*. 2016 Jan; 30(1):85-8. doi: 10.1038/eye.2015.189. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26449195; PMCID: PMC4709535.
  27. Young JD, MacEwen CJ, Ogston SA. Congenital nasolacrimal duct obstruction in the second year of life: a multicentre trial of management. *Eye (Lond)*. 1996;10
  28. Heichel J, Bachner F, Hübner G, Struck HG, Bredehorn-Mayr T. Medical and psychological aspects of the treatment of congenital dacryostenosis : Parental evaluation of their own and their child's stress. *HNO*. 2016 Jun; 64(6):376-85. German. doi: 10.1007/s00106-016-0167-1.
  29. Goldich Y, Barkana Y, Zadok D, Avni I, Pras E, Mezer E, Morad Y. Balloon catheter dilatation versus probing as primary treatment for congenital dacryostenosis. *Br J Ophthalmol*. 2011 May;95(5):634-6. doi: 10.1136/bjo.2010.183301. Epub 2010 Oct 9. PMID: 20935303.
  30. Gazit I, Pras E, Or L, Hartstein ME. Balloon catheter dilation as the primary treatment of congenital nasolacrimal duct obstruction. *Eur J Ophthalmol*. 2019 Dec 30;1120672119895906. doi: 10.1177/1120672119895906. Epub ahead of print. PMID: 31888382.
  31. Wladis EJ, Aakalu VK, Yen MT, Bilyk JR, Sobel RK, Mawn LA. Balloon Dacryoplasty for Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2018 Oct; 125(10):1654-1657. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.05.005. Epub 2018 Jun 7. PMID: 29887332.
  32. Matsumura N, Suzuki T, Goto S, Fujita T, Yamane S, Maruyama-Inoue M, Kadonosono K. Transcanicular endoscopic primary dacryoplasty for congenital nasolacrimal duct obstruction. *Eye (Lond)*. 2019 Jun; 33(6):1008-1013. doi: 10.1038/s41433-019-0374-6. Epub 2019 Feb 19. PMID: 30783256; PMCID: PMC6707219.
  33. Ornek F, Acar DE, Acar U. The outcomes of 326 external dacryocystorhinostomy operations in children with dacryostenosis - 30-year experience of an oculoplastic surgeon. *Arq Bras Oftalmol*. 2018 Nov/Dec.; 81(6):500-504. doi: 10.5935/0004-2749.20180097. Epub 2018 Oct 8. PMID: 30304092.
  34. Bernardini FP, Cetinkaya A, Capris P, Rossi A, Kaynak P, Katowitz JA. Orbital and Periorbital Extension of Congenital Dacryocystoceles: Suggested Mechanism and Management. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2016 Sep-Oct; 32(5):e101-4. doi: 10.1097/IOP.0000000000000278. PMID: 25186216
  35. Saleem AA, Siddiqui SN, Wakeel U, Asif M. Anisometropia and refractive status in children with unilateral congenital nasolacrimal duct obstruction. *Taiwan J Ophthalmol*. 2018 Jan-Mar; 8(1):31-35. doi: 10.4103/tjo.tjo\_77\_17. PMID: 29675347; PMCID: PMC5890582. Free PMC article
  36. Kipp MA, Kipp MA Jr, Struthers W. Anisometropia and amblyopia in nasolacrimal duct obstruction. *J AAPOS*. 2013 Jun; 17(3):235-8.
  37. Matta NS, Silbert DI. High prevalence of amblyopia risk factors in preverbal children with nasolacrimal duct obstruction. *J AAPOS*. 2011 Aug;15(4):350-2. doi: 10.1016/j.jaapos.2011.05.007. PMID: 21907117.
  38. Piotrowski JT, Diehl NN, Mohny BG. Neonatal dacryostenosis as a risk factor for anisometropia. *Arch Ophthalmol*. 2010 Sep; 128(9):1166-9. doi: 10.1001/archophthalmol.2010.184. PMID: 20837801
  39. Eshraghi B, Akbari MR, Fard MA, Shahsanaei A, Assari R, Mirmohammadsadeghi A. The prevalence of amblyogenic factors in children with persistent congenital nasolacrimal duct obstruction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014 Nov; 252(11):1847-52. doi: 10.1007/s00417-014-2643-1. Epub 2014 Apr 29. PMID: 24777709
  40. Ramkumar VA, Agarkar S, Mukherjee B. Nasolacrimal duct obstruction: Does it really increase the risk of amblyopia in children? *Indian J Ophthalmol*. 2016 Jul;64(7):496-9. doi: 10.4103/0301-4738.190101. PMID: 27609160; PMCID: PMC5026073.
  41. Ozgur OR, Sayman IB, Oral Y, Akmaz B. Prevalence of amblyopia in children undergoing nasolacrimal duct irrigation and probing. *Indian J Ophthalmol*. 2013 Dec; 61(12):698-700. doi: 10.4103/0301-4738.124737. PMID: 24413822; PMCID: PMC3917385.
  42. Kim JW, Lee H, Chang M, Park M, Lee TS, Baek S. Amblyopia risk factors in infants with congenital nasolacrimal duct obstruction. *J Craniofac Surg*. 2013 Jul; 24(4):1123-5. doi: 10.1097/SCS.0b013e3182902b3d. PMID: 23851753.
  43. Siddiqui SN, Hannan A, Mansoor H, Asif M, Wakeel U. Anisometropia and Refractive Status in Children with Bilateral Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2018 Mar; 28(3):210-213. doi: 10.29271/jcpsp.2018.03.210. PMID: 29544578.
  44. Siddiqui SN, Mansoor H, Asif M, Wakeel U, Saleem AA. Comparison and refractive status in children with unilateral and bilateral congenital nasolacrimal duct obstruction of anisometropia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2016 Mar; 53(3):168-72
  45. Ellis JD, MacEwen CJ, Young JD. Can congenital nasolacrimal-duct obstruction interfere with visual development? A cohort case control study. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1998 Mar-Apr; 35(2):81-5. PMID: 9559506
  46. Pyi Son MK, Hodge DO, Mohny BG. Timing of congenital dacryostenosis resolution and the development of anisometropia. *Br J Ophthalmol*. 2014 Aug; 98(8):1112-5. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304607. Epub 2014 Mar 28. PMID: 24682178
  47. Vagge A, Tulumello C, Pellegrini M, Di Maita M, Lester M, Traverso CE. Amblyopia Risk Factors in Newborns With Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2020 Jan 1; 57(1):39-43. doi: 10.3928/01913913-20191111-01. PMID: 31972039.
  48. AlHammad F, Al Tamimi E, Yassin S, AlBadri K, AlJarudi S, AlShawaf M, Khandekar R. Unilateral Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction, Is It An Amblyogenic Factor?. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2018 Jul-Dec; 25(3-4):156-160. doi: 10.4103/meajo.MEAJO\_3\_17. PMID: 30765954. Free PMC article
  49. Badakere A, Veeravalli TN, Iram S, Naik MN, Ali MJ. Unilateral congenital nasolacrimal duct obstruction and amblyopia risk factors. *Clin Ophthalmol*. 2018 Jul 17; 12:1255-1257. doi: 10.2147/OPTH.S171029. eCollection 2018. PMID: 30050276. Free PMC article.

# Cheratoplastica a fungo assistita da laser a femtosecondi



Carlo Cagini<sup>1</sup>, Marco Messina<sup>1</sup>, Francesco Piccinelli<sup>1</sup>, Giuseppe Lomurno<sup>2</sup>, Alessandro Lupi<sup>1</sup>,  
Francesco Della Lena<sup>1</sup>, Davide Tucci<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Biomediche, Sezione di Oftalmologia, Università degli Studi di Perugia, Ospedale S. Maria della Misericordia, Perugia

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Biomediche, Sezione di Chirurgia Pediatrica e Chirurgia Oro-Maxillofacciale, Università degli Studi di Perugia, Ospedale S. Maria della Misericordia, Perugia

## Abstract

**Obiettivo:** illustrare la tecnica chirurgica di cheratoplastica a fungo assistita da laser a femtosecondi nel trattamento di opacità corneali centrali a tutto spessore

**Materiale e metodi:** sono stati arruolati cinque pazienti con opacità corneali centrali a tutto spessore. Ciascuno di essi è stato sottoposto a una procedura chirurgica di cheratoplastica a fungo assistita da laser a femtosecondi. Dopo l'intervento, i pazienti sono stati valutati per un periodo di 12 mesi mediante esame standard con biomicroscopio, topografia corneale computerizzata e tomografia a coerenza ottica del segmento anteriore.

**Risultati:** l'acuità visiva è migliorata in tutti gli occhi esaminati, eccetto uno (affetto da ambliopia) e l'astigmatismo corneale si è ridotto in modo significativo. Un solo paziente ha sviluppato complicanze post-operatorie, con lussazione in camera anteriore del plug corneale (trattata con un secondo intervento chirurgico di re-bubbling), mentre in nessuno dei casi si è verificato rigetto del lembo trapiantato.

**Conclusioni:** la cheratoplastica a fungo assistita da laser a femtosecondi appare essere una tecnica chirurgica relativamente sicura ed efficace. Può essere particolarmente indicata nel trattamento di opacità corneali centrali a tutto spessore, soprattutto in quei pazienti con un alto rischio di rigetto. Tale tecnica combina, infatti, i vantaggi di una cheratoplastica perforante in termini di rimozione della cicatrice e i vantaggi di una cheratoplastica lamellare anteriore in termini di basso stimolo immunogeno e rischio di rigetto del lembo.

**Keywords and abbreviations:** Cornea, cheratoplastica, cheratoplastica a fungo, laser a femtosecondi.

## Introduzione

Le opacità corneali centrali rappresentano una delle più importanti cause di cecità in tutto il mondo<sup>1</sup>. La gestione clinica di tali condizioni prevede spesso il ricorso alla chirurgia e la cheratoplastica perforante (Perforating Keratoplasty, PK) viene classicamente considerata come il trattamento elettivo. Tuttavia, da

diversi anni, è notevolmente cresciuto l'impiego di una tecnica di cheratoplastica lamellare anteriore (Deep Anterior Lamellar Keratoplasty, DALK)<sup>2</sup>: tale tecnica, rispetto alla PK, offre il vantaggio di eseguire l'intervento a bulbo chiuso preservando l'endotelio corneale del paziente, portando, quindi, ad una complessiva riduzione dell'infiammazione post-operatoria e a un

minor rischio di rigetto. Ad ogni modo, l'impiego della DALK è parzialmente limitato da alcuni fattori, quali la complessità chirurgica della tecnica e il fatto che, in alcuni casi, è impossibile, o comunque estremamente difficile, riuscire ad eseguirla, a causa della presenza di opacità corneali a tutto spessore o di una forte adesione tra endotelio corneale e stroma cicatrizzato.

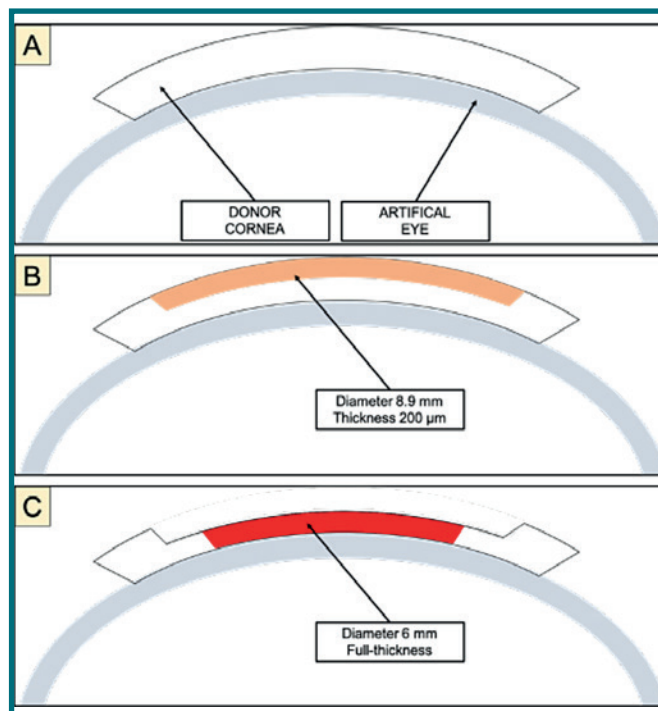
Nel 2005, Busin e colleghi hanno proposto una nuova tecnica chirurgica chiamata cheratoplastica a fungo assistita da microcheratomo<sup>3</sup> consistente nel trapianto di un tessuto corneale composto da due parti: una prima parte rappresentata da una lamella corneale superficiale ottenuta con un microcheratomo, di diametro maggiore e costituita da epitelio e stroma, e una seconda parte consistente di un plug corneale di stroma profondo ed endotelio, con un diametro inferiore rispetto alla prima. La combinazione di queste due parti crea un lembo da trapiantare a forma di fungo, con la lamella superficiale che rappresenta il “cappello” del fungo e il plug profondo che ne rappresenta il “gambo”. Il vantaggio di questa tecnica rispetto alla DALK è legato alla minore quantità di endotelio che viene trapiantato e quindi alla minore possibilità di rigetto, e al minore astigmatismo per l'ampia lamella superficiale. Tuttavia, per quanto interessante, la tecnica proposta ha avuto una diffusione abbastanza limitata per la difficoltà di esecuzione.

L'obiettivo di questa trattazione è quello di illustrare la tecnica chirurgica di cheratoplastica a fungo assistita da laser a femtosecondi, impiegata nel trattamento di opacità corneali centrali a tutto spessore.

### Materiali e metodi

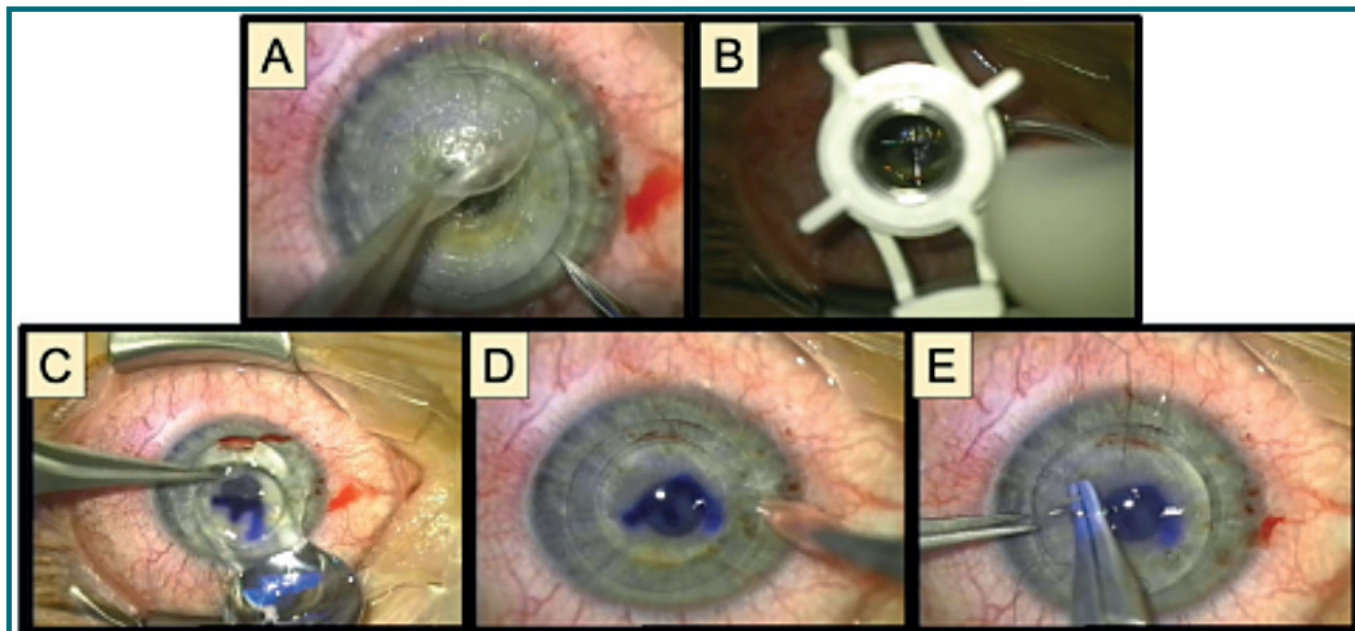
Viene qui presentato uno studio monocentrico condotto su un gruppo di pazienti affetti da opacità corneale coinvolgente l'asse visivo. Tali pazienti sono stati sottoposti a trattamento chirurgico di cheratoplastica a fungo assistita da laser a femtosecondi, presso l'Ospedale S. Maria della Misericordia di Perugia, nel periodo compreso tra il 2015 e il 2016. Sono stati arruolati un totale di cinque pazienti (cinque occhi), di cui quattro uomini e una donna. L'età media al trattamento era di 45 anni (range 30-60 anni). Le cause dell'opacità corneale erano: opacizzazione corneale su area di degenerazione apicale in pazienti con cheratocono avanzato (due casi), opacizzazione corneale da esito di pregressa lesione traumatica (due casi) e distrofia corneale (un caso). Lo studio è stato eseguito in conformità con la dichiarazione di Helsinki e tutti i pazienti arruolati hanno sottoscritto un consenso informato.

Tutti i pazienti sono stati valutati pre-operatoriamente con un esame oftalmico completo. È stata, anzitutto,



*Fig. 1 - Preparazione della cornea del donatore. (A) Montaggio della cornea sull'occhio artificiale. (B) Uso del laser a femtosecondi nella creazione di una lamella corneale superficiale. (C) Uso del trapano corneale per ritagliare il plug di stroma ed endotelio.*

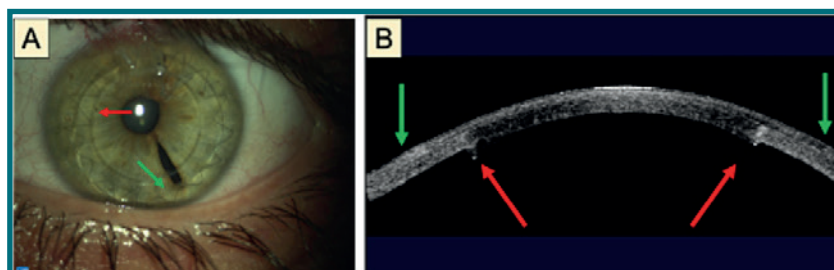
raccolta un'anamnesi accurata. Successivamente, è stata valutata la miglior acuità visiva corretta con impiego di lenti a tempiale (Best Spectacle Corrected Visual Acuity, BSCVA). Infine, è stato effettuato un esame obiettivo completo, comprendente anche una topografia corneale computerizzata (Sirius Tomograph e Corneal Topographer, C.S.O. Srl, Firenze, Italia) e una tomografia a coerenza ottica del segmento anteriore (ZEISS Visante OCT, Zeiss, Oberkochen, Germania). Ciascuna di queste indagini è stata eseguita sia pre-operatoriamente che ad ogni visita di follow-up (a 1 mese, 3 mesi, 6 mesi e 12 mesi) dopo l'intervento chirurgico. Tutti gli interventi sono stati eseguiti dallo stesso chirurgo (C.C.), in regime di anestesia generale. Le cornee trapiantate provenivano dalla ONLUS “Fondazione Banca degli Occhi Del Veneto”. In sala operatoria, la cornea del donatore è stata montata su una camera anteriore artificiale e preparata per il trapianto (Figura 1), creando due diverse parti: in primo luogo, utilizzando il laser a femtosecondi (VisuMaxFemtosecond Laser, Zeiss, Oberkochen, Germania), è stata creata una lamella di epitelio e stroma anteriore con un diametro di 8,9 millimetri e uno spessore di 200 micron; successivamente, sulla cornea rimanente (stroma ed endotelio), mediante l'impiego



*Fig. 2 - Tecnica chirurgica.*

- (A) Rimozione della lamella corneale superficiale.  
 (B) Creazione e asportazione del plug corneale centrale a tutto spessore.  
 (C) Impianto del plug corneale da donatore.  
 Posizionamento (D) e sutura (E) della lamella corneale da donatore.

di un trapano corneale di 6 millimetri (Hessburg-Barron Vacuum Trephines®, Grand Blanc, USA), è stato ottenuto un plug corneale centrale a tutto spessore, di 6 millimetri di diametro. Successivamente, è stata preparata la cornea del paziente, in maniera del tutto complementare: in primo luogo è stata asportata una lamella di epitelio-stroma (200 micron di profondità e 8,9 millimetri di diametro) utilizzando il laser a femtosecondi (Figura 2A); in un secondo tempo, sulla cornea rimanente, è stato realizzato un foro a tutto spessore, con diametro di 6 millimetri utilizzando il trapano corneale (Figura 2B). A questo punto, la camera anteriore del paziente è stata parzialmente riempita con viscoelastico ed il plug (endotelio e stroma profondo) proveniente dalla cornea del donatore è stato posizionato all'interno del foro corneale complementare nella cornea del paziente (Figura 2C). La presenza del viscoelastico nella sottostante camera anteriore ne ha impedito la lussazione, rendendo non necessaria l'applicazione di alcuna sutura; successivamente, la lamella superficiale (epitelio e stroma anteriore) proveniente dalla cornea del donatore è stata posizionata sulla superficie corneale ablata del paziente e suturata con punti semplici interrotti in nylon 10-0 (Figura 2D, 2E). Infine, il materiale viscoelastico è



*Fig. 3 - Cheratoplastica a fungo. (A) Fotografia del segmento anteriore che mostra i risultati post-operatori con un plug corneale centrale (freccia rossa) e una lamella corneale superficiale (freccia verde). Ad ore 12, punto di sutura corneale allentato. (B) OCT post-intervento chirurgico che mostra la perfetta aderenza tra il plug profondo (freccie rosse), la lamella superficiale (freccie verdi) e la cornea del paziente.*

stato rimosso dalla camera anteriore, mentre una bolla d'aria è stata iniettata come sostituto, in modo tale da mantenere in posizione il plug, consentendone l'adesione alla cornea del paziente circostante e alla lamella sovrastante (Figura 3).

### **Risultati**

La valutazione preoperatoria ha evidenziato, per tutti i pazienti, un'acuità visiva ridotta, con valori oscillanti da un minimo di "moto della mano" (1 paziente) a un massimo di 20/100 (3 pazienti). Quattro pazienti avevano un astigmatismo corneale molto elevato, con valori di aberrazione superiori a 5D. Lo spessore corneale

**TABELLA 1 - DATI PREOPERATORI**

ID PAZIENTE	Diagnosi	BSCVA	K1	K2	ASTIGMATISMO CORNEALE	SPESSORE CORNEALE
1	Ferita	20/100	Ore 39.01 D	44.26 D	5.25 D	312 µm
2	Distrofia	20/100	39.58 D	45.18 D	5.60 D	436 µm
3	Ferita	20/400	39.48 D	45.08 D	5.60 D	494 µm
4	Cheratocono	20/100	56.65 D	59.19 D	2.54 D	308 µm
5	Cheratocono	moto della mano	24.48 D	43.77 D	19.29 D	349 µm

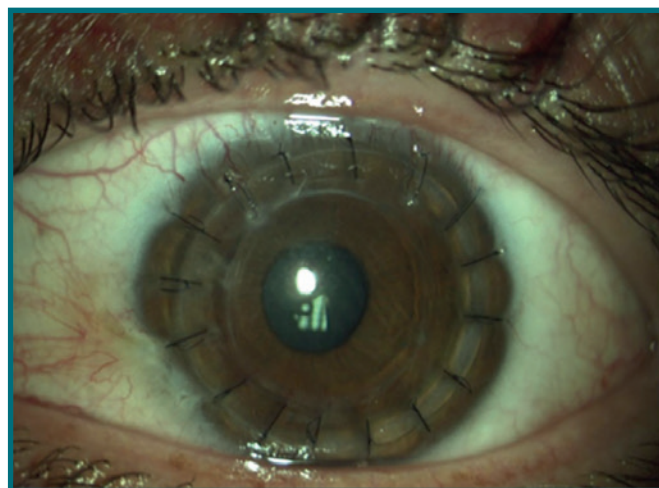
era notevolmente ridotto in tutti i pazienti. I dati raccolti sono riportati nella Tabella 1.

A seguito dell'intervento chirurgico, il decorso clinico è stato regolare e senza complicazioni per quattro pazienti (Figura 4). Tuttavia, in un caso, il plug profondo trapiantato si è lussato in camera anteriore in prima giornata post-operatoria. In questo caso, è stato eseguito un secondo intervento chirurgico di re-bubbling, a seguito del quale il plug è tornato in posizione. Nessuna ulteriore complicanza si è manifestata durante il successivo periodo di follow-up.

Seguendo il programma di follow-up, i pazienti sono stati successivamente valutati periodicamente fino a 12 mesi dopo l'intervento chirurgico. Alla visita finale, l'acuità visiva era migliorata in quattro casi: due pazienti hanno giovato di un miglioramento significativo, con un passaggio da un valore iniziale di 20/100 a un valore finale di 20/25. In un paziente, invece, il miglioramento dell'acuità visiva è stato meno marcato, con un passaggio da 20/400 a 20/200. In un solo caso, il visus finale non è cambiato rispetto al basale (20/100), ma si trattava di un occhio affetto da ambliopia (poiché oggetto di trauma perforante in età infantile). L'astigmatismo corneale si è ridotto in quattro pazienti, mentre, in un caso, è aumentato (ma il paziente ha comunque raggiunto un miglioramento significativo nell'acuità visiva). Lo spessore corneale ha raggiunto valori normali in tre pazienti, mentre è diminuito in due pazienti (ma entrambi hanno raggiunto un visus migliore rispetto al basale). I risultati sono esposti nella Tabella 2.

### Discussione

Le opacità corneali sono condizioni severe, che possono mettere a repentaglio l'acuità visiva del paziente in modo permanente, e la cui gestione rappresenta una vera sfida nel mondo dell'oftalmologia. Sebbene la cheratoplastica perforante sia ancora considerata la tecnica standard di trattamento, nel corso degli anni sono state proposte tecniche chirurgiche alternative. Tra queste, la



*Fig. 4 - Cheratoplastica a fungo, risultato post-operatorio: lamella corneale superficiale ben adesa e fissata con sutura a punti staccati; plug profondo in sede e ben adeso alla circostante cornea del ricevente e alla sovrastante lamella corneale del donatore. Asse visivo libero e assenza di infiammazione oculare*

DALK rappresenta sicuramente una delle più utilizzate e standardizzate al mondo, offrendo molti vantaggi, ma presentando anche diversi limiti, in particolare la maggiore complessità chirurgica, difficoltà di esecuzione in opacità a tutto spessore o posteriori.

Oltre alla DALK, altri interventi chirurgici sono stati proposti e impiegati; tra questi, la cheratoplastica a fungo assistita da microcheratomo<sup>3</sup> e la cheratoplastica semi-top-hat assistita dal laser a femtosecondi<sup>4</sup>. Queste tecniche risultano sicuramente molto interessanti, poiché combina il vantaggio di una cheratoplastica perforante in termini di rimozione della cicatrice, con un innesto endoteliale minimo, che offre uno stimolo immunogenico molto basso e un basso rischio di rigetto. Inoltre, la presenza di una grande lamella corneale superficiale riduce la quantità di astigmatismo centrale, offrendo risultati migliori in termini di acuità visiva. Il limite di questa tecnica è sicuramente legato alla sua complessità chirurgica, poiché viene richiesto l'utilizzo

**TABELLA 2 - RISULTATI A 12 MESI DALLA CHIRURGIA**

ID PAZIENTE	Diagnosi	BSCVA	K1	K2	ASTIGMATISMO CORNEALE	SPESSORE CORNEALE
1	Ferita	20/100	39.69 D	42.89 D	3.20 D	500 µm
2	Distrofia	20/25	48.53 D	50.85 D	2.32 D	397 µm
3	Ferita	20/200	48.33 D	49.15 D	0,82 D	215 µm
4	Cheratocono	20/25	43.33 D	47.38 D	4.05 D	490 µm
5	Cheratocono	20/100	35.10 D	42.42 D	7.31 D	579 µm

del microcheratomo manuale, rendendo la qualità dell'intervento molto operatore-dipendente e risultando potenzialmente eseguibile solo da specialisti corneali altamente qualificati, senza trascurare il costo di uno strumento come il microcheratomo. Considerando il concorrere di questi fattori, si trova probabilmente giustificazione alla mancata diffusione di una tecnica sicuramente molto interessante e con un notevole potenziale.

Quella presentata è una tecnica chirurgica di cheratoplastica a fungo assistita da laser a femtosecondi, in cui la lamella superficiale corneale viene creata con l'impiego del laser a femtosecondi. Tale tecnica mira ad offrire gli stessi benefici della cheratoplastica a fungo descritta da Busin in termini di rimozione delle opacità, basso astigmatismo corneale residuo e basso rischio di rigetto, ma, mediante l'impiego del laser a femtosecondi, punta a rendere questo intervento di più semplice esecuzione e, dunque, più standardizzato.

Analizzando i risultati post-intervento chirurgico per questo piccolo gruppo di pazienti, la tecnica offre buoni risultati sia in termini di acuità visiva, dacché il visus finale a 12 mesi era migliore del basale in tutti gli occhi tranne che nell'occhio affetto da ambliopia, sia

in termini di astigmatismo corneale, che si è ridotto in tutti i pazienti tranne in un caso, sia in termini di gestione post-operatoria, senza alcun caso di rigetto dell'innesto, con solo un caso in cui si è verificata la lussazione in camera anteriore del plug corneale profondo che si è tuttavia risolta con il re-bubbling. Inoltre, l'uso del laser a femtosecondi rende questo intervento più semplice rispetto all'impiego del microcheratomo, con una procedura più standardizzata e una maggiore riproducibilità, pur rimanendo una tecnica impegnativa per chirurghi corneali non esperti.

In conclusione, riteniamo che il nostro studio preliminare indichi che la cheratoplastica a fungo assistita da laser a femtosecondi sia una tecnica chirurgica relativamente sicura ed efficace. Può essere particolarmente indicata nel trattamento di opacità corneali centrali a tutto spessore, soprattutto in quei pazienti con un alto rischio di rigetto. Tale tecnica combina, infatti, i vantaggi di una cheratoplastica perforante in termini di rimozione della cicatrice e i vantaggi di una cheratoplastica lamellare anteriore in termini di basso stimolo immunogeno e rischio di rigetto del lembo. Tuttavia, i nostri risultati devono essere confermati su ulteriori studi su una popolazione più numerosa. ■

## REFERENCES

1. Flaxman, S. R. et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Heal.* (2017) doi:10.1016/S2214-109X(17)30393-5.
2. Anwar, M. & Teichmann, K. D. Deep lamellar keratoplasty: Surgical techniques for anterior lamellar keratoplasty with and without baring of Descemet's membrane. *Cornea* (2002) doi:10.1097/00003226-200205000-00009.
3. Busin, M. & Arffa, R. C. Microkeratome-assisted mushroom keratoplasty with minimal endothelial replacement. *Am. J. Ophthalmol.* (2005) doi:10.1016/j.ajo.2004.12.024.
4. Thompson, M. J. Femtosecond laser-assisted half-top-hat

# Cellule retiniche della glia & membrana limitante interna



Amedeo Lucente

**Abstract:** L'articolo prende spunto dalla lettura di alcuni lavori recentemente pubblicati sul ruolo crescente delle cellule gliali nelle patologie vitreo-retiniche. Dopo un rapido excursus sui tempi e modi della loro scoperta, si passa a descriverne il ruolo fisiopatologico, con particolare focus sulla membrana limitante interna. Oltre la discussione dei dati innovativi emerge nel corso della lettura l'auspicio per la nascita e sviluppo di un imaging retinico cellulare "in live" ancora non disponibile ma sicuramente auspicabile, come alcune innovazioni tecnologiche, con ragionato ottimismo, prospettano in tempi ragionevoli, facendone intravedere una possibile attuazione.

**Keywords and abbreviations:** APC Antigen-Presenting Cell, BM Basement Membrane, BRVO Branch Retinal Vein Occlusion, CME Cystoid Macular Edema, CNS Central Nervous System, CRVO Central Retinal Vein Occlusion, DME Diabetic Macular Edema, DOA Dominant Optic Atrophy, ILM Inner Limiting Membrane, IML Idiopathic Macular Hole, IPL Inner Plexiform Layer, LHON Leber's Hereditary Optic Neuropathy, MGCs Muller Glial Cells, MLI Membrane Limiting Internal, NFL Nerve Fibre Layer, OLM Outer Limiting Membrane, OPL Outer Plexiform Layer, ONL Outer Nuclear Layer, OPCs Oligodendrocyte Progenitor Cells, PNS Peripheral Nervous System, PVD Posterior Vitreous Detachment, PVR Proliferative Vitreo-Retinopathy, RGCs Retinal Ganglion Cells, RPCs Retinal Progenitor Cells, TEM Transmission Electron Microscopy, TMH Traumatic Macular Hole.

## Introduzione

Nello studio e ricerca dei più significativi biomarkers retinici in oftalmologia, oltre lo spessore già trattato nella precedente edizione di questa Rivista, la membrana limitante interna e quella esterna sono due reperi strutturali evidenziabili all'imaging tomografico, sicuramente influenti, di crescente importanza funzionale [1].

L'utilità di una ricerca sulle caratteristiche fisiologiche oltre che strutturali in live delle singole cellule retiniche, è un nuovo aspetto, una nuova strada che la tomografia ottica e dell'angio-tomografia oggi permettono, un incipit di assoluta utilità, un completamento diagnostico, un aiuto efficace ed innovativo per una corretta e più mirata terapia nella maggior parte delle

patologie corioretiniche.

Le due membrane retiniche di pertinenza e origine gliare apparentemente non significative dal punto di vista funzionale risultano, in recenti indagini tomografiche, determinanti e sensibili biomarkers per monitorare molte patologie al polo posteriore [1].

Per fare il punto sulle cellule gliari retiniche collegate alle membrane limitanti, per lungo tempo poco studiate, ritenute elementi strutturali secondari "non nobili", sarà utile ripercorrere velocemente le tappe più significative della loro scoperta e, nel contempo, stabilire le principali caratteristiche isto-fisiologiche loro attribuite.

Si rinvia ad altra occasione lo studio riguardante la OLM Outer Limiting Membrane.



## Brevi note storiche

L'individuazione delle cellule gliali nel sistema nervoso risale all'inizio del Ventesimo Secolo.

La loro predominanza numerica rispetto ai neuroni, confutata dalle ultime ricerche, alimentò nel tempo la falsa credenza che il cervello utilizzasse solo il 10% della sua massa complessiva.

Il ruolo attivo delle cellule gliali nel determinare la velocità degli scambi sinaptici è solo uno degli aspetti fisiologici che è stato loro attribuito, a partire dal 2004 [2].

Le cellule gliali sono state descritte originariamente nel 1892 dal medico, istologo e patologo spagnolo *Santiago Ramón y Cajal* (1852-1934) che con *Camillo Golgi* (1843-1926) condivise nel 1906 il premio Nobel per la Medicina [3→6].

Le loro capacità funzionali sono state il naturale terreno per lo sviluppo delle teorie sostenute e proposte da questi due scienziati.

I due illustri e celebri ricercatori avevano, oltre che le idee, anche personalità del tutto contrastanti: rigorosamente accademica il Golgi, con accenti tempestosi e sanguigni il Cajal (Fig. 1a, Fig. 1b).

*Bartolomeo Camillo Emilio Golgi*, originario della Val Camonica, nelle Alpi lombarde, sosteneva l'idea della "rete diffusa", secondo la quale la trasmissione nervosa non era "isolata", ma avveniva per contiguità in tutto il sistema nervoso.

Dopo qualche anno emerse che anche questo tessuto era composto da un insieme di singole cellule: la teoria della rete diffusa venne superata dalla "teoria del neurone".

Anche se pensata inizialmente dagli svizzeri *Wilhelm His* (1831-1904) e *August Henri Forel* (1848-1931), e così battezzata nel 1891 da *Wilhelm Waldeyer* (1836-1921), furono tuttavia le straordinarie indagini di *Santiago Ramón y Cajal* a permettere alla teoria del neurone di affermarsi scientificamente, di diventare il "paradigma" della neurologia e della neurobiologia moderna, la base concettuale delle neuroscienze contemporanee [4→6].

La neuroglia (nevroglia o semplicemente glia) era concepita come il "connettivo" del sistema nervoso centrale. Il termine fu adoperato nel 1858 da *Rudolf Virchow* (1821/1902).

Lo scienziato tedesco coniò il termine "nervenkitt" o "nerve glue", in seguito cambiato in glia (dal greco

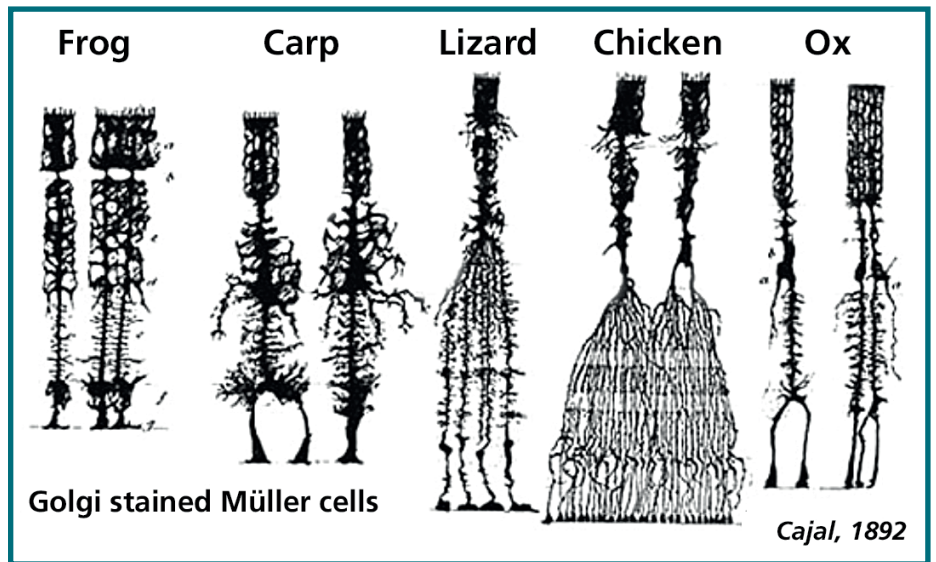


Fig. 1a - Cellule del Müller di differenti specie con colorazione di Golgi secondo Cajal. Notare che Cajal utilizzava la colorazione del Golgi!

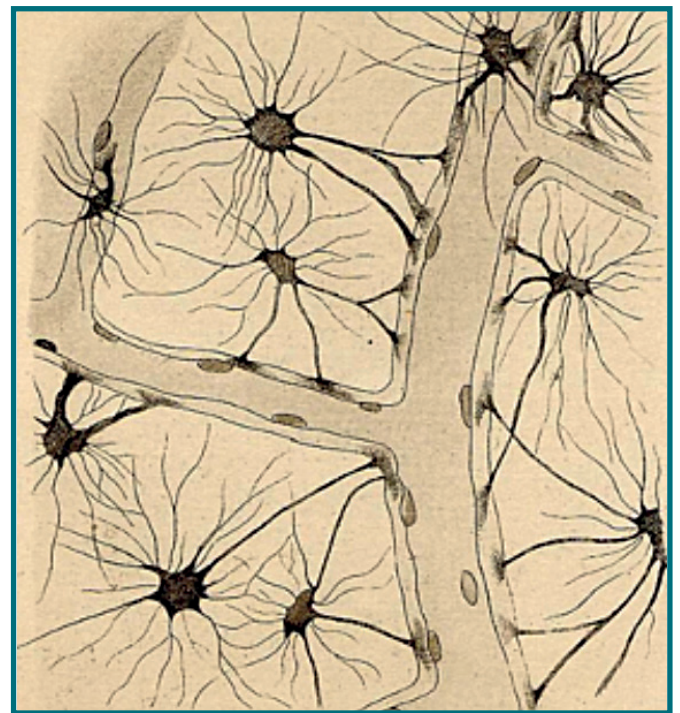


Fig. 1b - Cellule della neuroglia disegnate da Camillo Golgi, colorate utilizzando la tecnica del cromato d'argento. I singoli astrociti, a forma di stella, formano una rete; contraggono con le loro estremità citoplasmatiche numerosi contatti con i capillari cerebrali. (riprodotta dal Prof. Paolo Mozzarello)

antico clèa, colla) [4→6].

Le cellule del Müller o cellule gliali radiali radial glial sono state correttamente identificate dall'anatomista tedesco *Heinrich Müller* (1820/1864) (Fig. 2a, Fig. 2b) [7,8].

Successivamente, nel 1919, sono stati descritti gli oligodendrociti (dal greco cellula con pochi rami).

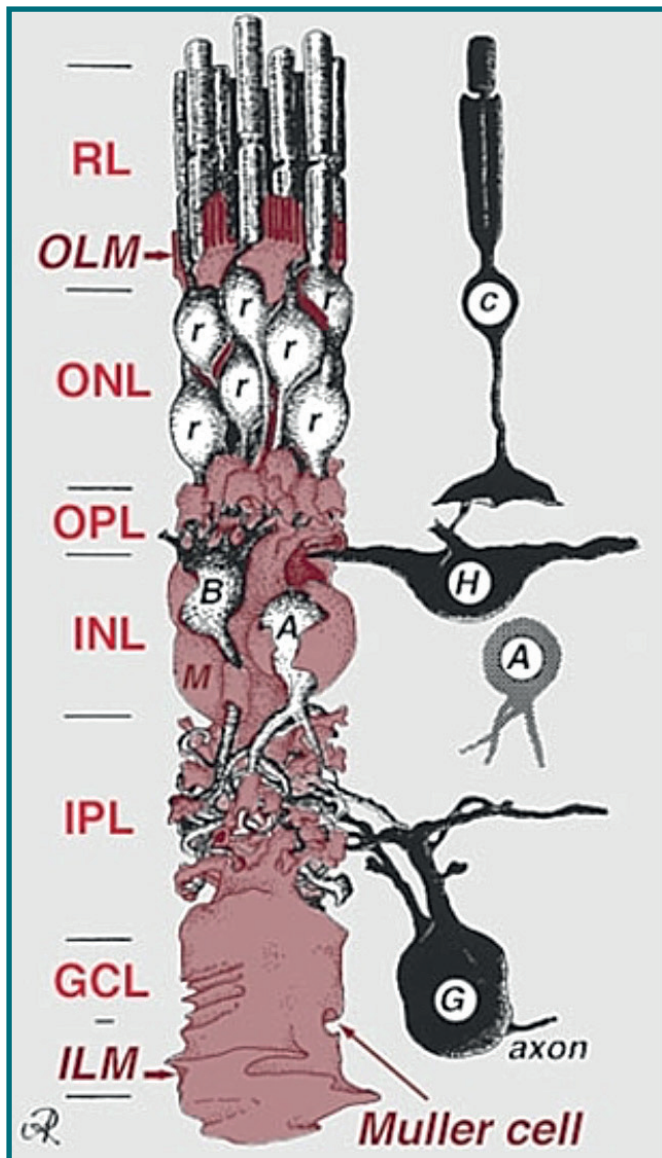


Fig. 2a - Immagine schematica che mostra la relazione tra le cellule del Müller e gli altri neuroni retinici. (by Kolb H, Fernandez E, Nelson R, editors. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center)

Pio del Rio-Hortega (1852/1934), medico, istologo e patologo spagnolo, premio Nobel per la medicina nel 1906, allievo del Cajal, utilizzò, intorno al 1920, il termine di "microglia" per denominare alcune cellule della retina di origine mesoteliale con funzione fagocitaria (Fig. 3, Fig. 4) [7,9].

I primi ad identificarle, quaranta anni prima nel 1880, furono Franz Nissl (1860-1919) e William Ford Robertson (1867-1923) durante esperimenti nel loro laboratorio, utilizzando una specifica colorazione istologica, il metodo di Nissl. Evidenziarono, tra l'altro, le molte similitudini funzionali tra queste cellule e i macrofagi.

La loro capacità migratoria dipende dalle apofisi citoplasmatiche (dal greco apo fuori e physis crescita) messe in risalto, qualche anno più tardi nel 1897,

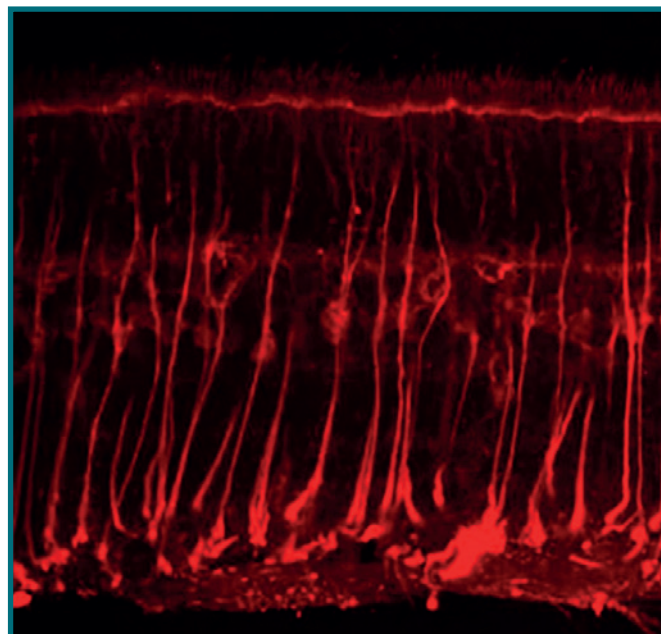


Fig. 2b - Immagine al microscopio confocale di cellule del Müller nella retina di scoiattolo di terra colorata con anticorpi anti-vimentina (by Steve Fisher).

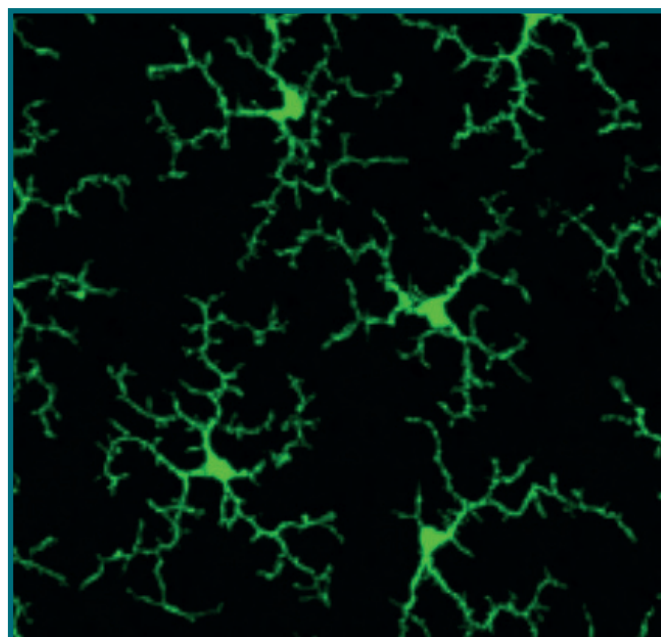


Fig. 3 - Cellule di microglia retiniche di topo sano adulto. (By: Wai T. Wong, National Eye Institute)

dall'anatomopatologo rumeno Victor Babes (1854-1926) nei noduli nella sostanza grigia cerebrale in casi di rabbia: l'esame istologico rivelò che i noduli erano costituiti da un ammasso di cellule della microglia [7,9,12].

### Retina & Glia

Si riteneva, come è stato riferito, che le cellule della glia fornissero essenzialmente un supporto strutturale, con

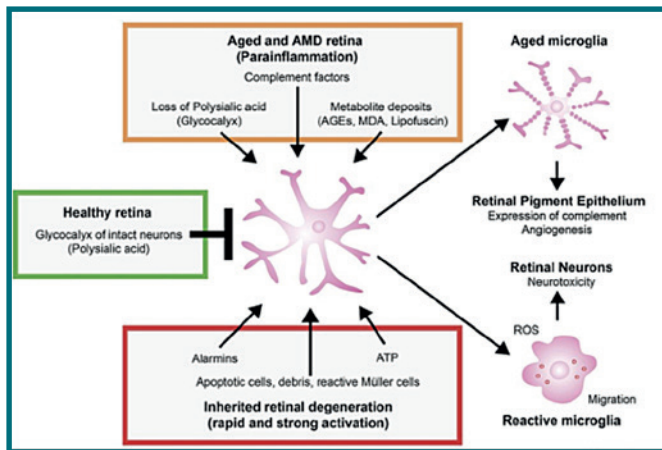


Fig. 4 - Funzioni delle cellule delle microglia. (by Thomas Langmann)

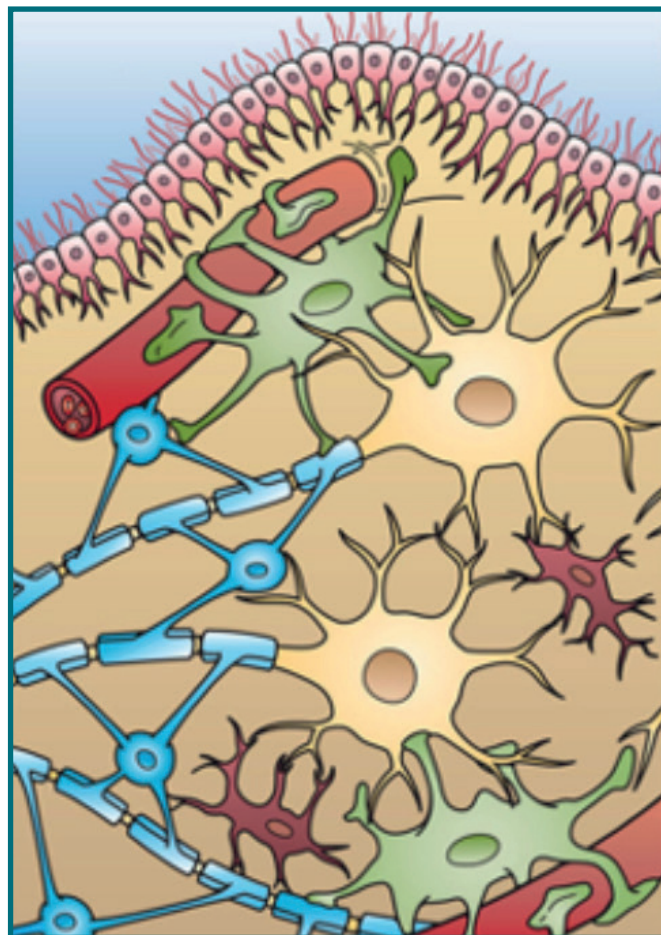


Fig. 5 - Immagine schematica delle cellule gliali nel sistema nervoso centrale. Cellule Ependimali in rosa chiaro, Astrociti in verde, Microglia in rosso scuro, Oligodendrociti in blu (simili alle Schwann nel nervoso periferico). (by Wikipedia)

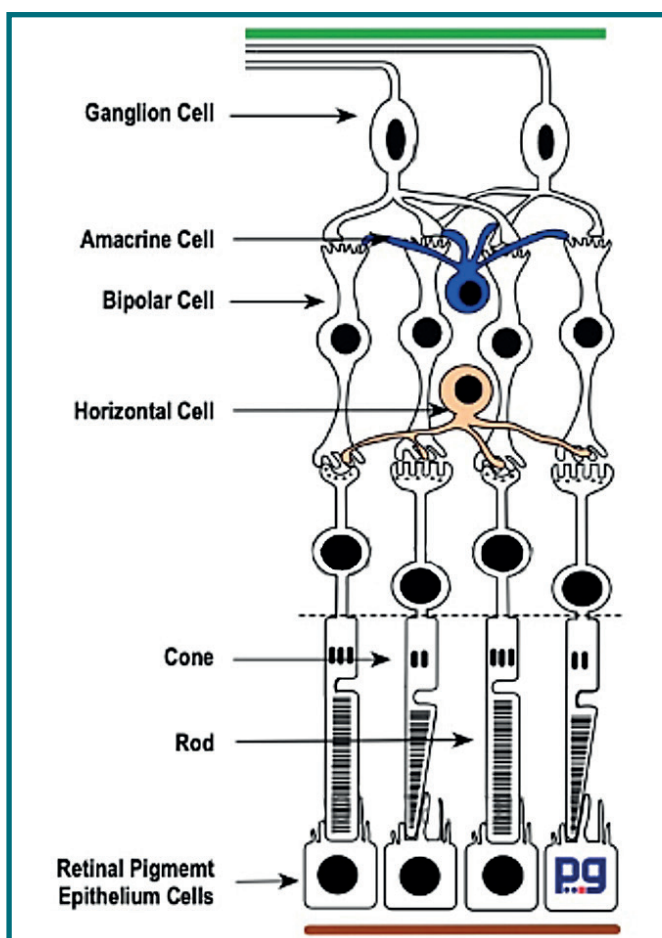


Fig. 6 - Schema delle cellule retiniche. (by www.eophtha.com)

un ruolo metabolico e funzionale del tutto passivo. Recenti lavori hanno dimostrato che le cellule gliali, nella retina come nel cervello, interagiscono attivamente con le altre cellule nervose, con capacità di modulare la conduzione sinaptica. L'idea di "cemento del tessuto nervoso" associato a tali cellule venne così mano a mano abbandonato.

Esistono nella retina dei mammiferi almeno tre tipi di cellule gliali: quelle del Müller e gli astrociti accomunate nel termine di macroglia, e le cellule della microglia (Fig. 5, Fig. 6).

Le ricerche che correlano la membrana limitante interna MLI Membrane Limiting Internal all'acuità visiva sono state svolte quasi sempre con finalità chirurgiche, prima e/o dopo vitrectomia [16,17].

La MLI è dipendente dalle cellule del Müller, principali costituenti gliali strutturali della retina [8,11].

La funzione delle strutture acellulari denominate "limitanti", la MLI e l'OLM, è da tempo sottoposta a studi di crescente valore scientifico.

Il loro ruolo come possibili biomarkers nell'imaging tomografico genera motivate riflessioni sostenute da argomentazioni fisiopatologiche nel tempo più credibili [10,13→15].

La rivalutazione della glia è iniziata dalla constatazione che nell'encefalo le unità cellulari nervose e connettivali sono numericamente sovrapponibili.

Cell type	Estimated number /Each Eye
Rod	approximately 110 to 125 million
Cones	approximately 6.3 to 6.8 million
Bipolar cells	approximately 35.7 million
Ganglion cells	approximately 1.2 million
RPE cells	approximately 3.5 million
Müller cells	approximately 10 million

Tab. 1 - Stima delle cellule retiniche umane.  
(by Parthoprati Dutta Majumder et al.)

Macula	Fovea	Foveola
Diameter: 5.5mm	Diameter: 1.5mm	Diameter: 0.35 mm
Represents 15° of the visual field	Thickness: 0.25mm	Thickness: 0.13 mm
	Represents 5° of the visual field	Represents 1° of the visual field

Tab. 2 - Dimensione delle aree retiniche al polo posteriore.  
(by Parthoprati Dutta Majumder et al.)

I dati numerici degli elementi cellulari retinici sono riportati nella tabella uno; la tabella due riassume alcune dimensioni come il diametro, gli spessori e le aperture angolari retiniche esistenti in macula, sempre utili [3,7].

Le proporzioni tra neuroni e neuroglia variano, d'altra parte, in base alle diverse aree del Central Nervous System CNS, materia grigia, materia bianca, stadio di sviluppo, specie di appartenenza.

Nel cervello umano ci sono in genere il 20% di astrociti, 3-10% di OPCs Oligodendrocyte Progenitor Cells, (NG2-glia), 25% di oligodendrociti, 5-15% di cellule della microglia [7,10].

Inoltre, si è scoperto che cellule radiali della glia sono progenitrici comuni neuroepiteliali del sistema nervoso centrale, e generano la maggior parte dei neuroni e glia, direttamente per i neuroni, o tramite linee cellulari intermedie per le OPCs [10] (Fig. 7).

*Gli astrociti*, il più abbondante tipo di cellule gliali nel sistema nervoso, sono così denominati per la forma stellata, con processi che interagiscono con le altre cellule [10].

Esistono astrociti fibrosi nella sostanza bianca, dotati di pochi prolungamenti di grande lunghezza associati agli assoni, e astrociti protoplasmatici nella sostanza grigia, con molti prolungamenti relativamente corti e ramificati.

Queste cellule soprintendono alla regolazione dell'ambiente chimico extracellulare rimuovendo ioni, in particolare il potassio, e i neurotrasmettitori rilasciati durante la trasmissione sinaptica; sono considerati i "blocchi di costruzione" delle barriere emato-encefalica ed emato-retinica.

Inoltre, giocano un ruolo nella vasocostrizione/vasodilatazione, producendo acido arachidonico i cui metaboliti sono vasoattivi (Fig. 8) [10].

Nella retina gli astrociti sono assenti nelle aree prive di vasi [8]. Queste cellule sono in contatto, infatti, con il

plesso vascolare superficiale retinico tramite i loro processi cellulari, avvolgono i vasi, e si estendono verso la MLI e nello strato delle fibre nervose; a volte i loro processi seguono i vasi retinici fino agli strati retinici più profondi. Le loro propaggini si uniscono e consolidano infine le terminazioni

delle cellule del Müller, rinforzando la MLI. Le funzioni di queste cellule sono complesse, valorizzate dalle ultime ricerche, con una distribuzione condizionata dalla "contact-spacing", distanza di contatto tra elementi cellulari (Fig. 9) [8→10].

*Gli OPC*, le più proliferative cellule del CNS, generano oligodendrociti maturi che producono fibre mieliniche durante tutto il corso della vita, con ruoli aggiuntivi ancora da identificare pienamente; tali cellule non sono presenti nella retina (Fig. 10) [11].

*Gli oligodendrociti* e le cellule di Schwann, con proprietà mielinizzanti, sono dislocate rispettivamente nel CNS e nel Peripheral Nervous System PNS.

Una recente Review ha assegnato a queste cellule una più integrata e completa funzione plastica, oltre che di supporto e metabolica verso i neuroni [11,13].

È probabile che la regolazione dinamica della mielinizzazione possa incidere anche sulla propagazione e

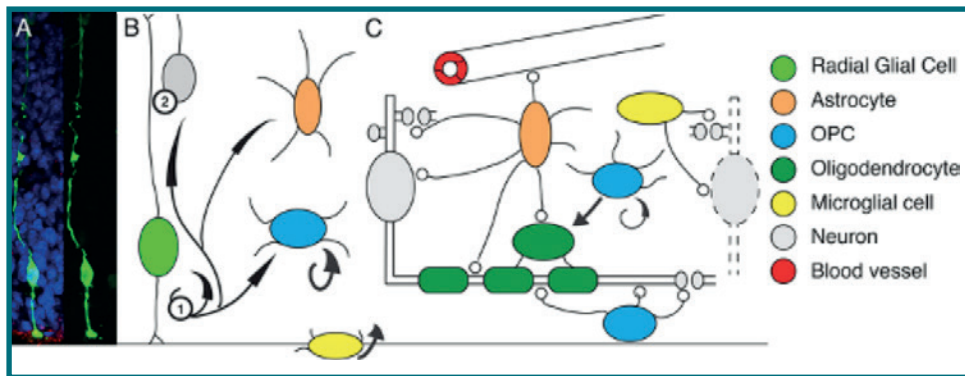


Fig. 7

A: Cellule del Müller di topo visualizzate in utero.

(by Sven Falk and Magdalena Goetz, Helmholtz Centre, Munich)

B: Cellule radiali gliali progenitrici delle cellule neuroepiteliali del SNC, neuroni e glia, direttamente (e.g. neuroni) o indirettamente, tramite progenitori intermedi (e.g. OPCs, descritte nel testo). Microglia in giallo e sua evoluzione embriologica.

C: Neuroni e glia in contatto (cerchietti) tra loro (B e C by Nicola J. Allen, and David A. Lyons)

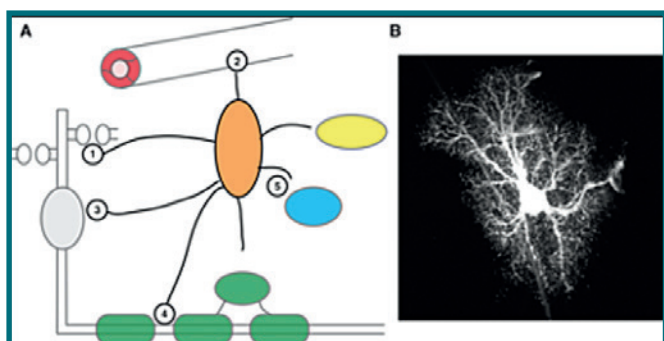


Fig. 8

A: Astrociti in contatto con i vasi tramite le loro terminazioni.

B: Immagine di astrociti.

(by: Nicola J. Allen, and David A. Lyons.)

comunicazione delle informazioni nei circuiti funzionali. Un singolo oligodendrocita può mielinizzare anche 50 assoni [11].

Nella retina gli oligodendrociti sono assenti. Il nervo ottico, ricoperto da mielina, dopo la sclera viene avvolto anche dalla dura madre, aracnoide, pia madre e, come il nervo olfattivo, è considerato diretta continuazione del sistema nervoso centrale.

La *microglia* appare come un elemento cellulare ospite nel CNS e nella retina, simile ai macrofagi, con ruoli evidenti durante le fasi di sviluppo e nell'attività di trasmissione sinaptica [11] (Fig. 11).

Così denominate per la minore dimensione citoplasmatica rispetto alla macroglia, astrociti e Müller, svolgono nella retina attività immunitaria, innescando processi infiammatori e di riparazione [11].

Derivano dall'ectoderma; sono tuttavia accomunate alle cellule della macroglia per il loro ruolo di supporto ai neuroni [3,9].

Esiste una microglia parenchimale, popolazione cellulare permanente, e una perivascolare, coesa alla membrana basale dei capillari encefalici e retinici, soggetta a turnover, con forme citoplasmatiche diversificate.

Presenti, come riferito, in piccolo numero, 0,2% di tutte le cellule retiniche, le cellule della microglia si moltiplicano in caso di danni al cervello e/o retina, e possiedono capacità migratoria [9,12].

La loro morfologia ameboide muta con gradualità fino ad assumere un aspetto ramificato, caratterizzato da un piccolo corpo cellulare e lunghi processi filamentosi [3,8,9].

Questa forma è tipica della microglia quiescente o resting; le interazioni microglia-astrociti e microglia-neuroni contribuiscono a questo stato; la loro presenza aiuta a completare la barriera ematoencefalica ed ematoretinica, con l'esclusione dal parenchima cerebrale e retinico delle sostanze di diretta origine ematica [9,11]. Le cellule della microglia sono la principale linea di difesa immunitaria cerebrale e retinica; presentano l'antigene ai linfociti T attivandoli, similmente alle APC Antigen-Presenting Cell.

Sono situate negli strati più interni della retina tra le fibre assonali, cellule gangliari, e strato plessiforme interno [12,13].

### Neuroni & cellule del Müller

I neuroni retinici derivano da un pool di cellule progenitrici, le Retinal Progenitor Cells RPCs.

Le RPCs si dividono in cinque tipologie principali: fotorecettori, bipolari, amacrine, orizzontali e gangliari, ordinate in tre strati e due plessi sinaptici (Fig. 12) [14].

I fotorecettori sono dislocati con i loro nuclei nello strato nucleare esterno Outer Nuclear Layer ONL e con le loro sinapsi nello strato plessiforme esterno Outer Plexiform Layer OPL, in collegamento con orizzontali, bipolari e amacrine.

Le sinapsi delle cellule bipolari e amacrine, a loro volta, sono dislocate nello strato plessiforme interno IPL Inner Plexiform Layer in rapporto con le gangliari

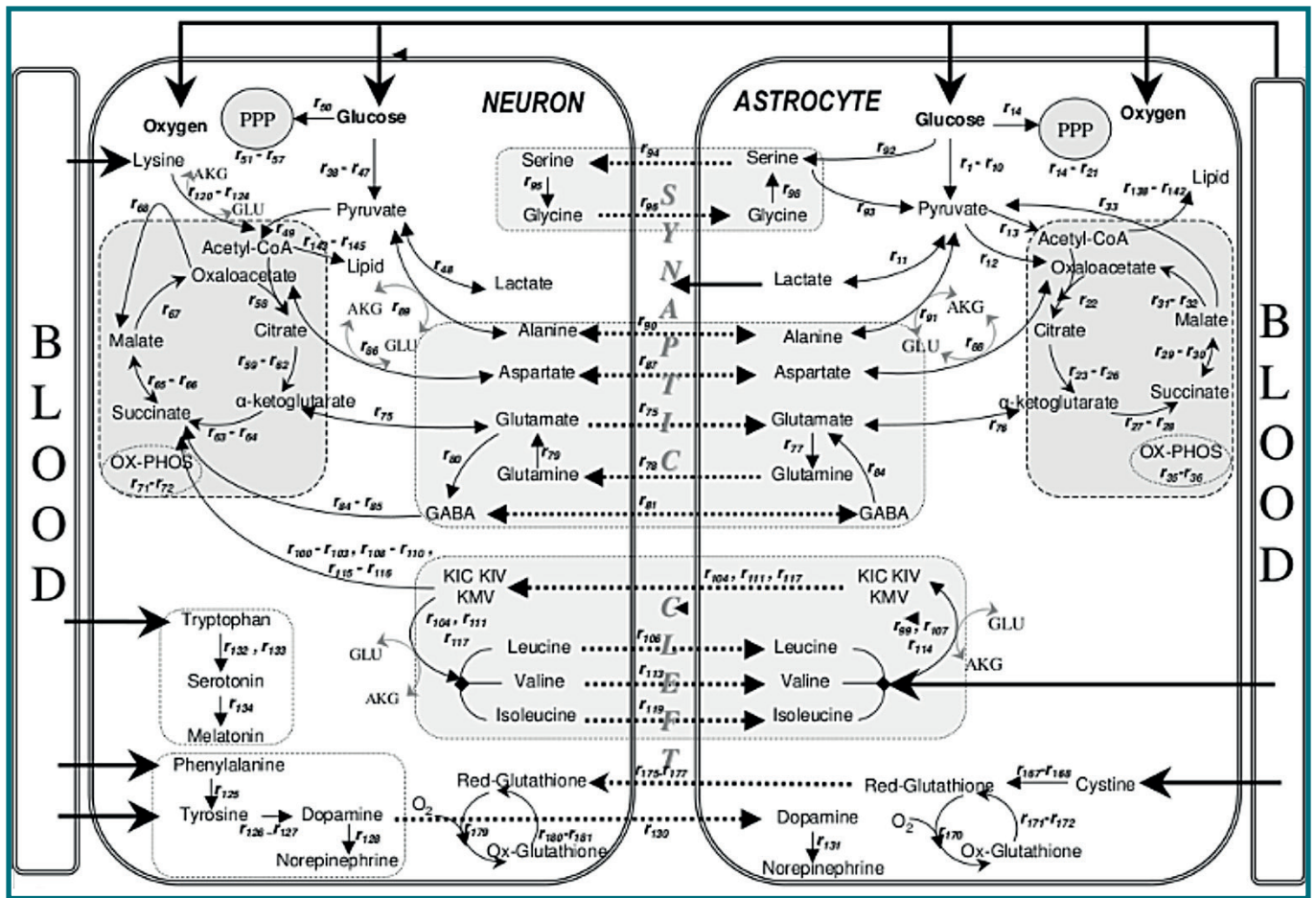


Fig. 9 - Rapporti metabolici principali tra astrociti e neuroni. Le frecce spesse mostrano le reazioni di assorbimento e rilascio. Le frecce tratteggiate indicano lo scambio dei metaboliti tra due cellule. Le reazioni del glutammato sono indicate con GLU, le reazioni del  $\alpha$ -chetoglutarico con AKG. (by: Tunahan Çakır et al.).

retiniche [14] (Fig. 2a, Fig. 2b). La cellula di Müller, come riferito, è il principale elemento gliale retinico dei vertebrati. Sono cellule radiali specializzate che coprono l'intero spessore della retina. Prendono contatto e/o inguainano i corpi di tutti i neuroni retinici o i loro processi. Ciascuna di queste cellule può essere considerata il "core" di un'unità anatomica colonnare, una "micro-unit" strutturale e funzionale [15]. Le Müller glial cells MGCs sono dotate, infatti, nella loro membrana citoplasmatica di diversi canali ionici, recettori, ligandi, molecole trasportatrici trans-membrana ed enzimi ad elevata conduttanza di ioni potassio. Le MGCs formano stretti contatti con i neuroni retinici e penetrano tra le sinapsi delle cellule gangliari e bipolari [15]. La loro funzione sta subendo una continua revisione e valorizzazione. La fovea, il sito della visione nitida, è priva di astrociti

e microglia. La componente gliale è rappresentata da due popolazioni diverse di cellule del Müller: un gruppo con cellule a forma conica presenti nell'area foveolare, e un altro con cellule allungate a Z nelle aree extrafoveolari. Entrambe queste popolazioni hanno differenze oltre che morfologiche anche funzionali. Le Müller nella foveola in particolare forniscono stabilità strutturale e migliorano la trasmissione dell'impulso luminoso dei fotorecettori [58]. Studi intensivi su animali adulti ne stanno evidenziando le loro molteplici capacità, come l'eliminazione dei rifiuti metabolici, la regolazione della vasocostrizione dei capillari retinici, la modulazione dell'attività dei neuroni e del passaggio dell'impulso luminoso [15]. Rinnovato interesse si è concentrato negli ultimi tempi sui mitocondri di queste cellule e sul loro ruolo in differenti patologie retiniche. Più di una evidenza scientifica rileva, infatti, la relazione tra la disfunzione con l'età di questi organuli citoplasmatici e le alterazioni neurodegenerative a carico

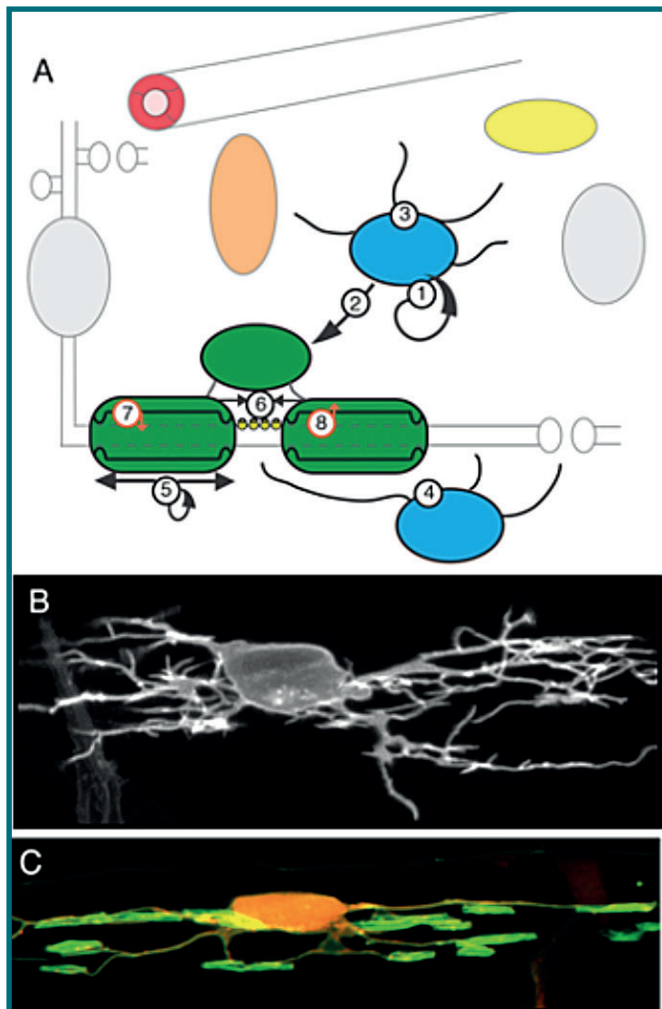


Fig. 10 - OPCs, oligodendrocyti progenitori.

A: OPCs in blu sono le cellule più proliferative del SNC (1); generano oligodendrocyti mielinizzanti (2) e sono in contatto con molte cellule (3), come i noduli di Ranvier (4). Sono distinti in tre sottotipi le cui funzioni rimangono non chiarite. Gli oligodendrocyti in verde producono mielina e regolano la velocità di conduzione dell'impulso nervoso (5). La mielinizzazione determina la dominanza assonale (6) nei noduli di Ranvier, il supporto metabolico assonale (7) e la regolazione del potenziale d'azione attraverso la regolarizzazione degli ioni  $K^+$ .

B: Cellula OPC di larva di zebrafish che esprime la componente proteica fluorescente.

C: Oligodendrocyta in larva di zebrafish.  
(by Dr. Marion Baraban, Lyons lab.)

dello strato retinico interno, come riscontrato in corso di retinopatia diabetica e nel glaucoma [44]. Altre numerose ricerche saranno tuttavia necessarie perché si verifichi il passaggio definitivo da un'imaging strutturale e segmentale di "strato" o "slab", ad un'imaging "high definition in live", per approdare infine al "live cell imaging", efficacemente funzionale, evoluzione qualitativa diagnostica preconizzata già nel 2010, tra gli altri, da M. Baker e H. Landecker (Fig. 13) [47, 48].

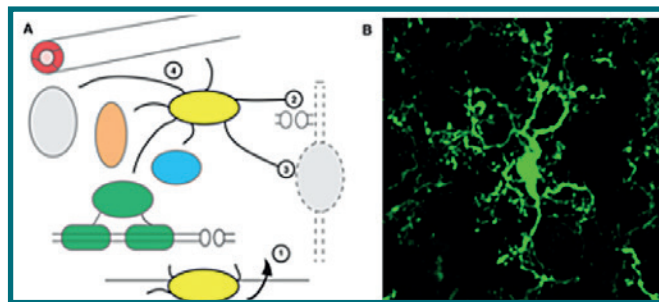


Fig. 11

A: Cellule di microglia, con compiti immunologici nel sistema nervoso, e loro sviluppo (1), in funzione delle sinapsi (2), del clearing dei neuroni apoptotici (3) e di relazione con altre cellule (4).

B: Microglia nel topo che esprime la GFP green fluorescent protein.

(by: of Youtong Huang and Greg Lemke, Salk Institute)

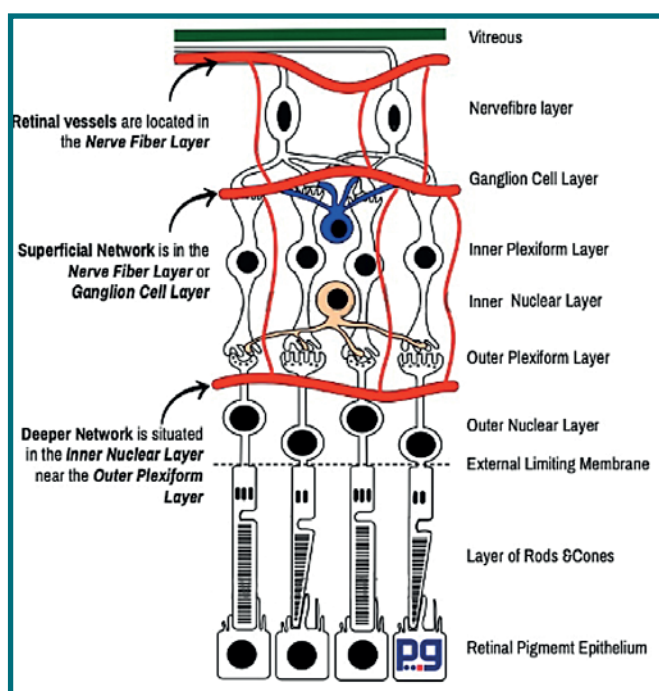


Fig. 12 - Schema della struttura retinica con sistemi vascolari.

(by www.eophtha.com)

### Membrana limitante interna

La ILM è una struttura acellulare molto sottile e trasparente, aderente alla superficie interna della retina. Svolge un ruolo importante nelle prime fasi dello sviluppo embrionale; tuttavia la sua funzione negli adulti non è ancora pienamente compresa (Fig. 14) [16]. È una struttura istologica PAS positiva (Periodic acid-Schiff) con uno spessore medio di 1-2  $\mu\text{m}$ . Secondo misurazioni effettuate con la microscopia a forza atomica AFM Atomic Force Microscopy, come riportato in ricerche di J. Candiello et al., il suo spessore varia da 100 nm/0,1  $\mu\text{m}$  (1nm nanometro = 0.001

µm micron) in area foveale a 3 µm circa in area parafoveale [17,21].

L'utilizzo dell'AFM ha portato più precise informazioni rispetto alla microscopia elettronica TEM Transmission Electron Microscopy, che necessita di fissazione chimica e deidratazione dei tessuti, con possibilità di artefatti.

Il sottile spessore della ILM in fovea e vicino ai grandi vasi sanguigni, nello strato delle fibre nervose, predispone queste aree alla migrazione e/o proliferazione di elementi cellulari/vascolari retinici, e all'ingresso dal vitreo di macromolecole e virus nella retina [17,21,30].

La ILM deriva dalle terminazioni delle membrane basali delle cellule di Müller. Queste si combinano con pacchetti di fibrille collagene della ialoide vitreale insieme alle terminazioni degli astrociti [17,18].

Tutti i componenti descritti sono immersi in una matrice extracellulare di connessione, da S. Heegaard et al. definita come "regione di confine vitreoretinica" [17,19].

Fu Salzmann a dare a questa struttura il nome di membrana limitante interna per la sua similitudine con le altre membrane basali Basement Membrane BM [17,18,20].

Nel bulbo oculare incontriamo ben sei BM del tutto simili:

- a) BM della capsula del cristallino, la più spessa dell'organismo;
- b) BM della Ialoide vitreale;
- c) BM della cornea;
- d) BM della ILM;
- e) BM dell'epitelio pigmentato;
- f) BM della Bruch.

Sempre S. Heegaard ha descritto che l'ILM umana aumenta notevolmente di spessore durante i primi mesi/anni di vita nelle regioni equatoriali e in macula; in seguito, dal secondo decennio, resta pressoché stabile, invariata negli anni successivi.

Negli occhi umani adulti l'ILM è più spessa nella regione maculare extrafoveale [17,19].

Tutte le proteine che compongono la MLI sono molecole multidominio, polimerizzate (laminine, collagene tipo IV), cross-linkate (tipo collagene IV), o che si legano tra loro (laminina, agrina, nidogeno/entactina, perlecan, collagene tipo IV) [17].

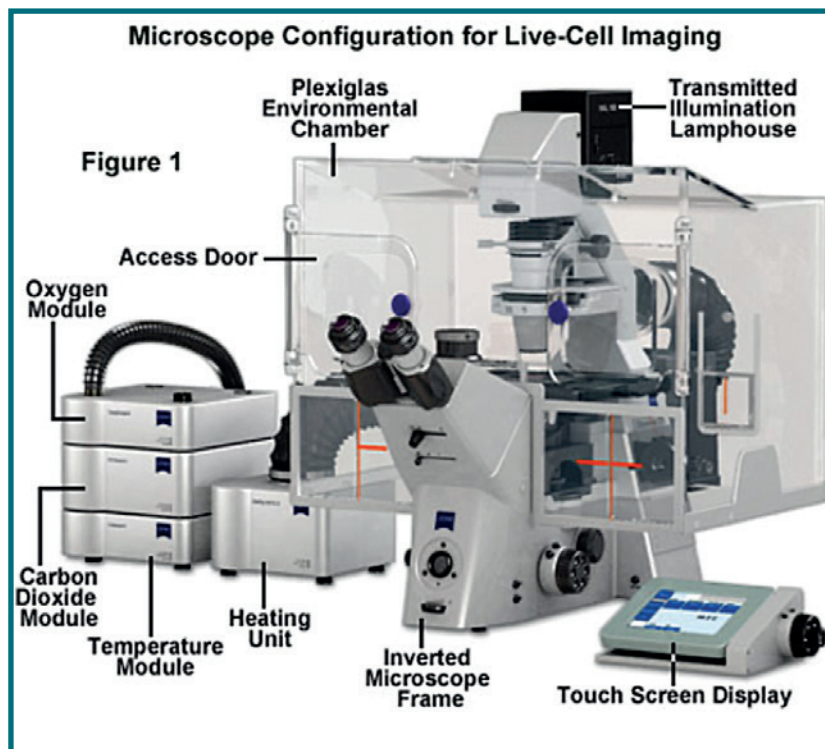


Fig. 13 - Microscopio Live-Cell imaging della Zeiss.

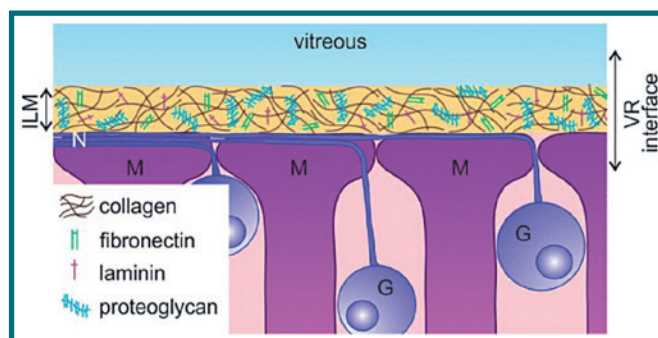


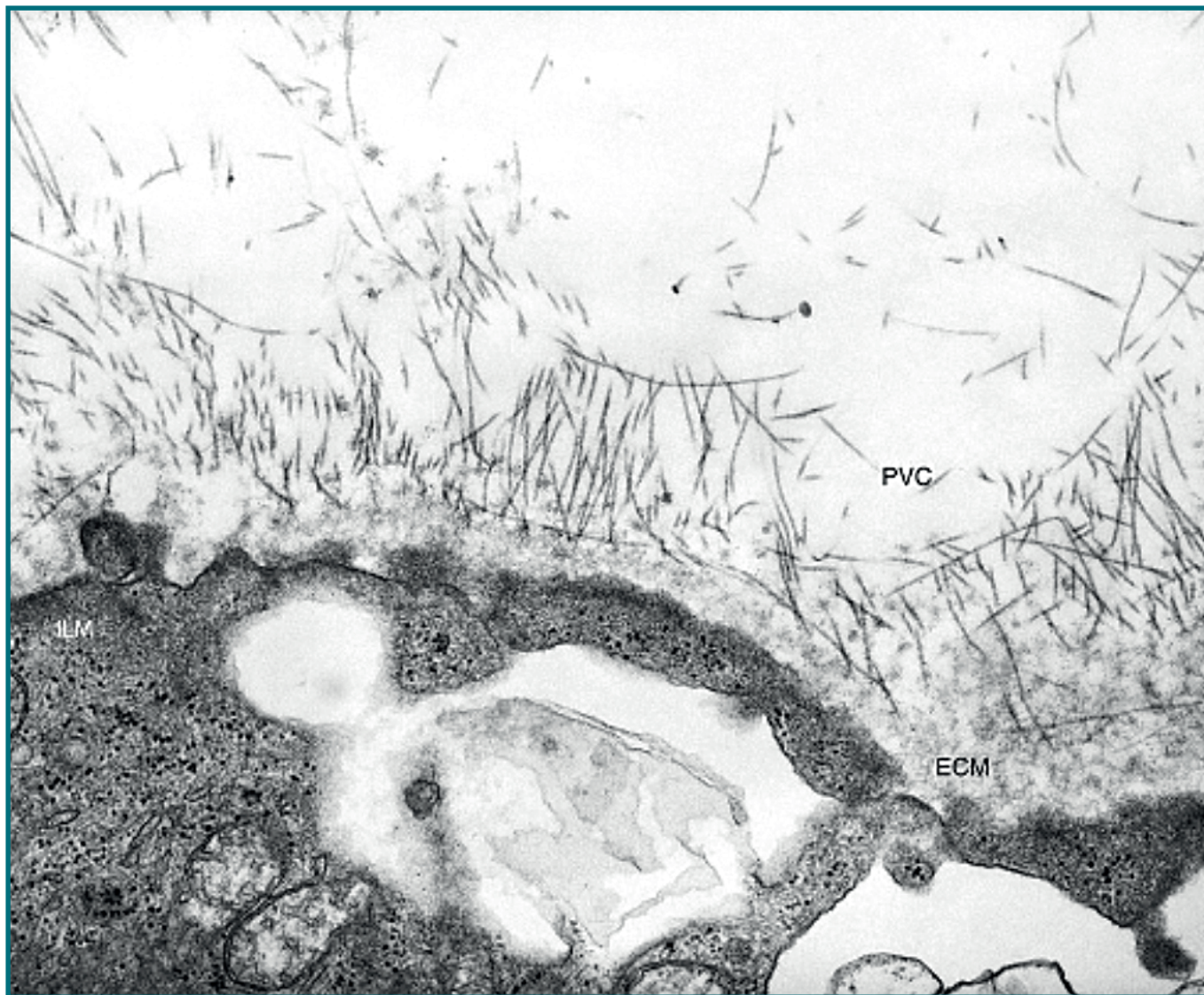
Fig. 14 - Disegno schematico dell'interfaccia vitreoretinica. G: Ganglion cell; ILM: Inner Limiting Membrane; M: Müller cell; N: nerve fiber; VR: VitreoRetinal. (by Karen Peynshaert)

Delle circa 20 proteine identificate predominano il collagene tipo IV, la laminina 521, il perlecan, l'agrina e il collagene XVIII [17,28].

### Aspetti fisiopatologici della ILM

Il peeling della ILM è un'efficace procedura chirurgica da tempo adottata nella chirurgia del foro maculare idiopatico Idiopathic Macular Hole IMH [20,45], nell'edema maculare diabetico diffuso Diabetic Macular Edema DME [22], nell'edema maculare in corso di occlusione della vena centrale della retina Central Retinal Vein Occlusion CRVO [23], nell'occlusione venosa di branca Branch Retinal Vein Occlusion BRVO [24], così come nei casi di persistente





*Fig. 15 - Interfaccia vitreoretinica umana. Nella parte superiore si evidenziano le fibrille collagene addensate nella corticale posteriore del vitreo (PVC) che ricopre la ILM. Tra queste due strutture è interposta la matrice extracellulare ECM, denominata da Heergaard "vitreo-retinal border region".  
(by Willi Halfter, J. Sebag, and Emmett T. Cunningham Jr.)*

edema cistoide dopo chirurgia della cataratta Cystoid Macular Edema CME o per uveiti croniche recidivanti [25].

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

Tra queste patologie, le trazioni vitreo-maculari e l'edema intraretinico sono sicuramente legate all'ispessimento di questa struttura [26,27].

Tranne nei casi di CRVO, nelle ILM studiate con TEM in corso di DME, di CME e in occhi con foro maculare traumatico Traumatic Macular Hole TMH si sono trovati elementi cellulari commisti alla più abbondante componente amorfa [17].

La presenza di membrane epiretinali prive di cellule presenti nelle maculopatie da CRVO potrebbe essere dovuta alle sequele dell'ischemia acuta degli strati

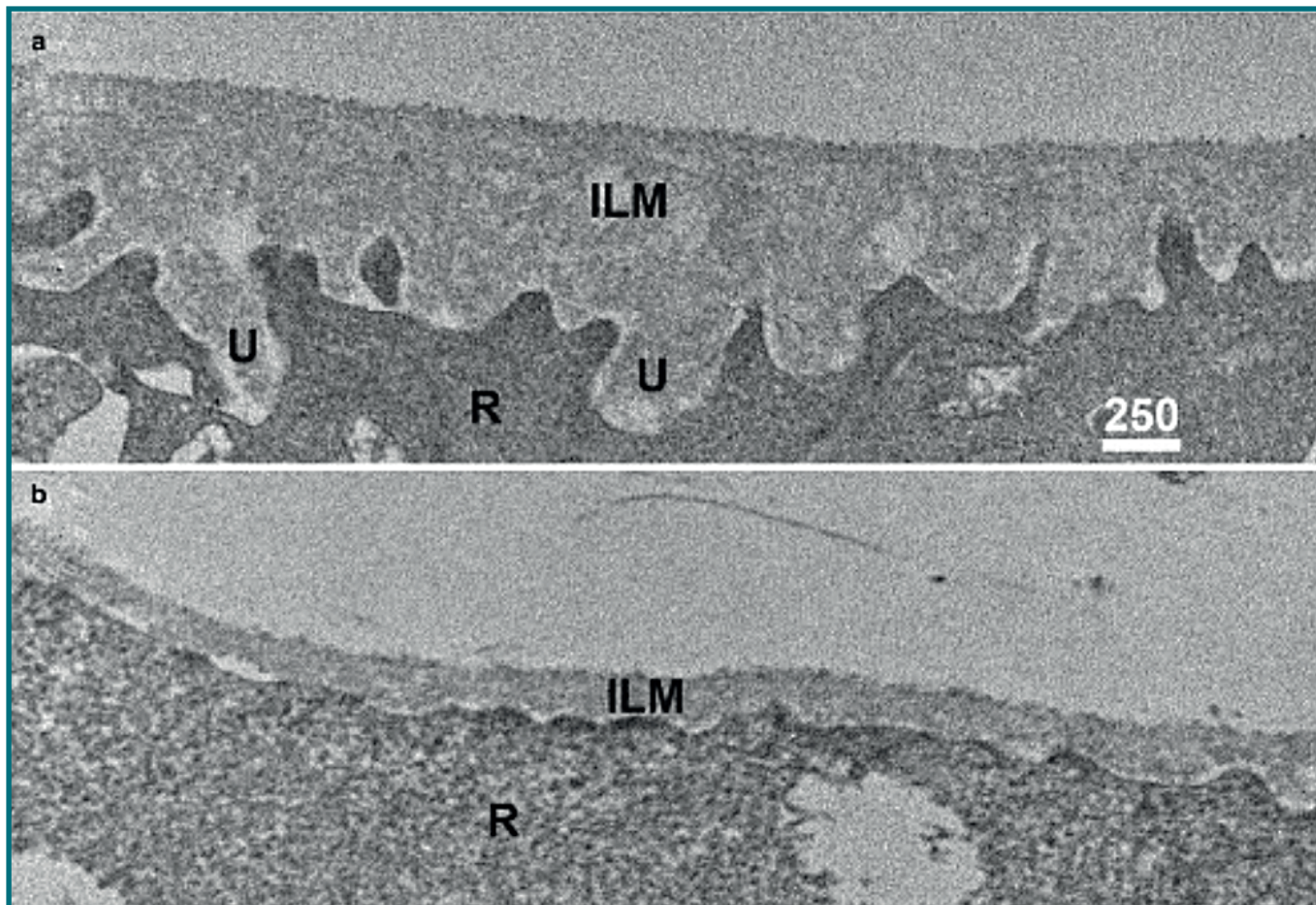
retinici; il reperto di ILM ispessite con elevata cellularità in corso di diabete potrebbe essere invece correlato alla cronica attivazione delle MGCs [17,18].

Con l'aumento dell'età, oltre ad un lento aumento di spessore, la ILM diventa anche più rigida [21].

È probabile che il progressivo cambiamento nella composizione proteica, con più elevati contenuti di collagene IV e diminuzione di laminina, possa essere responsabile dell'aumento di spessore e rigidità della ILM [21].

Ulteriore prova del cambiamento istochimico della ILM con l'età è l'evidenza, nelle fasi fetali, di una struttura strettamente trilaminare, simile ad altre BM, con uno spessore di circa 100 nm [21,29].

Con il tempo questa struttura diventa più amorfa; si sviluppano, sul lato retinico, evidenti e pronunciate rientranze (Fig. 15) [21,29].



*Fig. 16 - Variazioni della ILM.*

- (a) Immagine al microscopio elettronico della ILM al polo posteriore di uomo di 27 anni con ondulazioni a U della ILM che riempie le fessure tra le cellule retiniche R sottostanti (Bar = 250 nm).
- (b) immagine con microscopio elettronico della ILM nella periferia retinica nello stesso occhio in (a), con l'aspetto simile continuo della ILM al polo posteriore ma con minime ondulazioni (Bar = 250 nm).
- (by Willi Halfter, J. Sebag, and Emmett T. Cunningham Jr.)

Inoltre, l'aumento di spessore, propria negli esseri umani longevi, non è presente in altri primati con minore speranza di vita (Fig. 16) [29].

Tutte le BM aumentano di spessore in corso di diabete cronico. Questo vale anche per la ILM nei pazienti con diabete di tipo 1 e di tipo 2 [30,31].

Come questo dato istologico possa predisporre o agevolare le alterazioni vascolari retiniche nel diabete non è ancora stabilito.

D'altra parte, la proliferazione cellulare sull'interfaccia vitreoretinica gioca un ruolo importante nella progressione della retinopatia diabetica proliferativa, in diverse Vitreo-Retinopathy PVR e nella formazione di pucker maculare [32]. In condizioni normali la superficie vitreale è priva di cellule [16].

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

Questo ricercatore individuò e descrisse la migrazione cellulare dalla retina attraverso l'ILM [33,34].

Questo meccanismo fisiopatologico è presente nella retinopatia diabetica proliferante dove è presente la migrazione e neoformazione di cellule endoteliali dei vasi retinici e nella PVR, in cui le giunzioni serrate tra le cellule dell'epitelio pigmentato contrastano la proliferazione verso gli strati retinici interni [35].

Nel pucker maculare, invece, patologia dove è più frequente la presenza di membrane, la proliferazione è secondaria ad un distacco del vitreo posteriore anomalo con vitreoschisi [36→38].

Le membrane che formano il pucker, adeso alla corteccia vitreale posteriore attaccata alla retina, incorporano ialociti. La migrazione di monociti dai vasi retinici e di cellule gliali retiniche favoriscono il consolidamento di tali neomembrane; i fenomeni di trazione e contrazione sono tuttavia da attribuire principalmente ai ialociti presenti nel loro contesto [17,39].

In tutto questo l'ILM gioca il suo ruolo in diversi modi non pienamente stabiliti.

La formazione e la proliferazione delle membrane

cellulari sulla superficie retinica richiede comunque sempre la migrazione di cellule e la loro adesione a un substrato [17,39].

Anche la migrazione dei monociti, importanti nella formazione del pucker, sarebbe agevolata da alterazioni della ILM, anche se non ci sono prove certe della sua destrutturazione [17,39].

L'adesione cellulare alle superfici normali o patologiche è mediata dalla laminina [40]. È stato dimostrato che la laminina ha un ruolo critico anche nello sviluppo vascolare retinico; sembrerebbe ragionevole estrapolare ruoli simili anche per la neovascolarizzazione retinica patologica [41].

Utilizzando specifici anticorpi si è riscontrato che la laminina è più abbondante sul lato retinico della ILM, e che il collagene IV manca sul lato vitreale. Queste caratteristiche istochimiche, in corso di patologie proliferative, faciliterebbero l'adesione cellulare sul lato vitreale della ILM.

La presenza di corteccia vitreale posteriore residua sulla ILM, come si riscontra nel distacco posteriore anomalo del vitreo Posterior Vitreous Detachment PVD associato a vitreoschisi, potrebbe funzionare come substrato favorente l'adesione cellulare, e innescare la loro proliferazione [41,42].

La cosiddetta regione di confine vitreoretinica, descritta come matrice extracellulare di connessione da S. Heergaard, già citata, agevolerebbe ulteriormente questa condizione patologica [17,42].

L'ILM è il sito di transizione patologica a livello dell'interfaccia vitreoretinica.

Le forze di trazione epiretينية inizialmente sono state individuate e descritte essenzialmente come assiali, con secondaria deformazione retinica antero-posteriore.

Mutuando dalla biomeccanica possiamo definire queste forze di carico sulla struttura come "stress di struttura". Allorché queste forze (stress) determinano un aumento degli spessori retinici facilmente rilevati dall'OCT, avvengono deformazioni tissutali che possiamo definire "strain di struttura" (strain = deformazione). JDM Gass fu il primo a proporre nel 1987 l'esistenza di forze trazionali non solo assiali ma anche tangenziali. Sempre in ambito biomeccanico lo stress in definitiva è la forza applicata sui tessuti; lo strain è la deformazione che il tessuto subisce a causa dello stress. Nel pucker e nel foro maculare, sulla struttura retinica possono agire forze assiali e/o tangenziali [43,46,49].

### Ultimate Goal

Le ricerche sulle capacità funzionali delle cellule retiniche della glia non cessano di offrirci interessanti dati, confermando e ampliando i campi di loro competenza.

Ad esempio il danno e l'eventuale perdita delle cellule ganglionari retiniche RGCs Retinal Ganglion Cells in corso di Atrofia Ottica Dominante Dominant Optic Atrophy DOA [50] e nella Neuropatia Ottica Ereditaria di Leber Leber's Hereditary Optic Neuropathy LHON [51] sono causate dalla progressiva compromissione della catena ossidativa mitocondriale, con mancanza di produzione di energia sotto forma di ATP.

Le mutazioni individuate nella LHON colpiscono, infatti, i geni che codificano l'enzima NADH mitocondriale, in specifico l'ubichinone ossidoreduttasi (MT-ND1, MT-ND4, MT-ND5 e MT-ND6) [52].

La disfunzione mitocondriale in entrambe le malattie porta all'apoptosi delle RGCs e perdita progressiva della vista [53].

Le cellule del Müller forniscono un supporto trofico ed energetico alle RGCs [54,55].

Uno dei loro ruoli più importanti è l'assorbimento del neurotrasmettitore glutammato, prevenendo eventuali tossicità alle RGCs [56].

La capacità protettiva delle Müller nei confronti delle RGCs è in queste patologie chiamata in causa, evidenziata altresì da studi di laboratorio con cellule in coltura. Le ricerche hanno accertato una maggiore sopravvivenza delle RGCs se coltivate insieme alle Müller [57].

Più di un risultato scientifico correla alcune malattie neurodegenerative retiniche caratterizzate dal depauperamento delle RGCs alla disfunzione metabolica delle cellule del Müller.

Se queste ipotesi saranno ulteriormente verificate, si renderà necessario approntare nuove strategie terapeutiche indirizzate alla tutela delle cellule gliali retiniche, in particolare delle Müller, per rallentare e prevenire più efficacemente la perdita delle RGCs [55→58].

La riprova che l'imaging retinico sia incamminato verso la risoluzione cellulare in live è testimoniata, tra l'altro, da un recente lavoro di Daniel X. Hammer et al. del novembre 2020 [59].

Questi autori, utilizzando le ottiche adattive associate ad un SD-OCT AO-OCT, hanno ottenuto un'alta risoluzione dell'imaging tagliando le aberrazioni ottiche del percorso intrabulbare del raggio di scannerizzazione.

L'Ottica Adattiva o Adattativa AO è una tecnologia che consente di migliorare la qualità di un sistema ottico agendo attivamente sul fronte d'onda del fascio luminoso.

La correzione dei disturbi indotti come i disallineamenti, le microvibrazioni del device, le aberrazioni, gli effetti del calore e le turbolenze atmosferiche con l'utilizzo delle AO vengono in modo significativo attuati [60].

Gli autori hanno inoltre rivolto la loro attenzione sulle cellule della microglia con sorprendenti ed importanti risultati in vivo. Queste cellule retiniche, del tutto simili ai macrofagi, erano particolarmente visibili in live a livello della ILM, mentre lo studio non è riuscito a dimostrarne la presenza negli strati IPL e OPL, normalmente popolati da queste cellule. Queste ricerche seguono le iniziali osservazioni di *Liu et al.* che con l'utilizzo di AO-OCT, riuscirono a visualizzare macrofagi nella ILM [61].

A queste osservazioni sono seguite altre, delineando le caratteristiche biologiche delle cellule microgliali in condizioni fisiologiche e in corso di patologie retiniche.

Tra i risultati emerge che i macrofagi retinici hanno una distribuzione non omogenea nel contesto retinico, invecchiano in modo differente, e che la loro densità nella ILM diminuisce con età (~2% di cellule all'anno).

Inoltre si è visto che negli occhi glaucomatosi i macrofagi nel contesto della ILM, in caso di danno ganglionare o assonale, svolgono fagocitosi precoce sulle strutture biologiche in apoptosi avanzata [59].

Gli autori al termine del loro lavoro si interessano degli ialociti, cellule vitreali anch'esse con funzioni macrofagiche.

Riferiscono che tali cellule sono distinte in sottogruppi morfologici in relazione alla loro posizione: nel vitreo

anteriore, vicino al corpo ciliare, assumono forma ovoide, con microvilli e brevi protrusioni citoplasmatiche; nel vitreo posteriore, vicino all'ILM, hanno maggiore dimensione, forma allungata, e sono dotati di spessi processi citoplasmatici. Queste differenze morfologiche fanno pensare a diversi ruoli non ancora pienamente compresi.

Indipendentemente dalla forma assunta, gli autori sottolineano il loro ruolo nella formazione delle membrane epiretinali [59].

Queste e altre ricerche fanno emergere con forza l'importanza delle cellule della glia nel trofismo e funzionalità delle cellule retiniche con attività visive, oltre che nelle condizioni patologiche descritte.

Penso che l'indagine della componente gliale diventerà nel tempo sempre più necessaria, obbligatoriamente opportuna. In condizioni fisiologiche, e maggiormente nelle disfunzioni retiniche, uno studio di tutte le componenti cellulari retiniche sarà necessariamente da perseguire. Individuare in live con mezzi non invasivi i prodromi delle alterazioni cellulari retiniche sarà il vero obiettivo per l'imaging del futuro, la vera svolta per migliorarne la capacità diagnostica, il decisivo passo avanti per il management da adottare nel variegato mondo delle maculopatie. ■

## REFERENCES

- 1) Lucente A. Biomarkers & Spessore Retinico. *www.ofthalmologiadomani*, Anno XI – 2020.
- 2) del Rio-Hortega P. Microglia, in *Cytology and Cellular Pathology of the Nervous System*, 1937, pp. 481–534.
- 3) Cajal S.R. (1894). The Croonian lecture: la fine structure des centres nerveux. *Proceedings of the Royal Society of London*, 55: 444-468.
- 4) Somjen GG, Nervenkit: notes on the history of the concept of neuroglia. *Glia*. 1, 2–9 (1988). [PubMed: 2976736].
- 5) A Newman. Retinal Glia. 2009 Elsevier Ltd. *Encyclopedia of Neuroscience* (2009), vol. 8, pp. 225-232.
- 6) Mitch Glickstein. Golgi and Cajal: The neuron doctrine and the 100th anniversary of the 1906 Nobel Prize. *Current Biology* Vol 16 No 5.
- 7) von Bartheld CS, Bahney J, Herculano S Houzel. The search for true numbers of neurons and glial cells in the human brain: A review of 150 years of cell counting. *J. Comp. Neurol* 524, 3865–3895 (2016). [PubMed: 27187682].
- 8) Franze, K., Grosche, J., Skatchkov, S.N., Schinkinger, S., Foja, C., Schild, D., Uckermann, O., Travis, K., Reichenbach, A., Guck, J. (2007). Muller cells are living optical fibers in the vertebrate retina. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104, 8287–8292.
- 9) Fenge Li, Danye Jiang and Melanie A. Samuel. Microglia in the developing retina. *Neural Development* (2019) 14:12 <https://doi.org/10.1186/s13064-019-0137-x>.
- 10) E A Newman. Retinal Glia. *Encyclopedia of Neuroscience* (2009), vol. 8, pp. 225-232.
- 11) Nicola J. Allen, David A. Lyons. Glia as Architects of Central Nervous System Formation and Function. *Science*. 2018 October 12; 362(6411): 181–185. doi:10.1126/science.aat0473.
- 12) Andreas Bringmann, Thomas Pannicke, Jens Grosche, Mike Francke, Peter Wiedemann, Serguei N. Skatchkov, Neville N. Osborne, Andreas Reichenbach. Müller cells in the healthy and diseased retina. *Progress in Retinal and Eye Research* 25 (2006) 397–424.
- 13) Boycott BB, Hopkins JM. Microglia in the retina of monkey and other mammals; its distinction from other types of glia and horizontal cells. *Neuroscience*. 1981;6:679–688.
- 14) Fenge Li, Danye Jiang, Melanie A. Samuel. Microglia in the developing retina. *Neural Development* volume 14, Article number: 12 (2019).
- 15) Andreas Bringmann, Thomas Pannicke, Jens Grosche, Mike Francke, Peter Wiedemann, Serguei N. Skatchkov, Neville N. Osborne, Andreas Reichenbach. Müller cells in the healthy and diseased retina. *Progress in Retinal and Eye Research* 25 (2006) 397–424.
- 16) Chai L, Morris JE. Heparans sulfate in the inner limiting membrane of embryonic chicken retina binds basic fibroblast growth factor to promote axonal outgrowth. *Exp Neurol*. 1999;160:175-185.

## REFERENCES

- 17) Willi Halfter, J. Sebag, and Emmett T. Cunningham Jr. Vitreoretinal Interface and Inner Limiting Membrane. Vitreous: in Health and Disease, DOI 10.1007/978-1-4939-1086-1\_11, ©Springer Science+Business Media New York 2014.
- 18) Mozghan Rezaei Kanavi, Masoud Soheilian. Histopathologic and Electron Microscopic Features of Internal Limiting Membranes in Maculopathies of Various Etiologies. *J Ophthalmic Vis Res* 2014; 9 (2): 215-222.
- 19) Heegaard S. Morphology of the vitreoretinal border region. *Acta Ophthalmol Scand Suppl.* 1997;222:1-31.
- 20) Salzmann as cited by Hogan MJ, Alvarado JA, Weddel JE. *Histology of the human eye: an atlas and textbook.* Philadelphia: WB Saunders; 1971. 488 p.
- 21) Candiello J, Cole GJ, Halfter W. Age-dependent changes in the structure, composition and biophysical properties of a human basement membrane. *Matrix Biol.* 2010;29:402-10. PMID: 20362054.
- 22) Da Mata AP, Burk SE, Foster RE, Riemann CD, Petersen MR, Nehemy Má, et al. Long-term follow-up of indocyanine green-assisted peeling of the retinal internal limiting membrane during vitrectomy surgery for idiopathic macular hole repair. *Ophthalmology* 2004;11:2246-2253.
- 23) Stefaniotou M, Aspiotis M, Kalogeropoulos C, Christodoulou A, Psylla M, Ioachim E, et al. Vitrectomy results for diffuse diabetic macular edema with and without inner limiting membrane removal. *Eur J Ophthalmol* 2004;14:137-143.
- 24) Mandelcorn MS, Mandelcorn E, Guan K, Adatia FA. Surgical macular decompression for macular edema in retinal vein occlusion. *Can J Ophthalmol* 2007;42:116-122.
- 25) Krásnik V, Strmen P, Stefanicková J, Krajcová P. [Arteriovenous decompression for branch retinal vein occlusion with internal membrane peeling for macular edema]. *Cesk Slov Oftalmol* 2008;64:57-61. [Article in Slovak].
- 26) Radetzky S, Walter P, Fauser S, Koizumi K, Kirchof B, Jousen AM. Visual outcome of patients with macular edema after pars plana vitrectomy and indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;42:273-278.
- 27) Matsunaga N, Ozeki H, Hirabayashi Y, Shimada S, Ogura Y. Histopathologic evaluation of the internal limiting membrane surgically excised from eyes with diabetic maculopathy. *Retina* 2005;25:311-316.
- 28) Uechi G, Sun Z, Schreiber E, Halfter W, Balasubramani M. A proteomic view of basement membranes from human retinal blood vessels, inner limiting membranes and lens capsules. *J Proteomic Res.* 2014 Aug 1;13(8):3693-3705.
- 29) Matsumoto B, Blanks JC, Ryan SJ. Topographic variations in the rabbit and primate internal limiting membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1984;1:71-82.
- 30) Matsunaga N, Ozeki H, Hirabayashi Y, Shimada S, Ogura Y. Histopathological evaluation of the inner limiting membrane surgically excised from eyes with diabetic maculopathy. *Retina*. 2005;25:311-6. PMID: 15805908.
- 31) To M, Goz M, Camenzind L, Oertle P, Candiello J, Sullivan M, Henrich PB, Loparic M, Safi F, Eller A, Halfter W. Diabetes-induced morphological, biomechanical and compositional changes of ocular basement membranes. *Exp Eye Res.* 2013;116:298-307.
- 32) Sonia Mehta, Rui Zhang Hans, E. Grossniklaus. III.J. Cell Proliferation at the Vitreoretinal Interface in Proliferative Vitreoretinopathy and Related Disorders. *Vitreous in Health and Disease*; by J. Sebag. pp 395-405. Springer, New York, NY. First Online: 13 September 2014.
- 33) Foos RY. Posterior vitreous detachment. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1972;76:480.
- 34) Foos RY. Vitreoretinal juncture over retinal vessels. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 1977;204:223-34. PMID:304681.
- 35) Foos RY. Vitreoretinal juncture over retinal vessels. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 1977;204:223-34. PMID:304681.
- 36) Sebag J. Vitreous anatomy, aging, and anomalous posterior vitreous detachment. In: Dartt DA, Besharse JC, Dana R, editors. *Encyclopedia of the eye*, vol. 4. Oxford: Elsevier; 2010. p. 307-15.
- 37) Sebag J, Gupta P, Rosen R, Garcia P, Sadun AA. Macular holes and macular pucker: the role of vitreoschisis as imaged by optical coherence tomography/scanning laser ophthalmoscopy. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2007;105:121-31.
- 38) Sebag J. Vitreoschisis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246:329-32.
- 39) Takeshi Kita, Taiji Sakamoto, Tatsuro Ishibash. II.D. Hyalocytes: Essential Vitreous Cells in Vitreoretinal Health and Disease. *Vitreous* pp 151-164. First Online: 13 September 2014. by J. Sebag. pp 395-405. Springer, New York, NY. First Online: 13 September 2014.
- 40) Yurchenco PD. Basement membranes: cell scaffoldings and signaling platforms. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011;3.
- 41) Edwards MM, Lefebvre O. Laminins and retinal vascular development. *Cell Adh Migr.* 2013;7(1):82-9.
- 42) Loparic M, Henrich PB. The bi-functional organization of human basement membranes. *PLoS One.* 2013; 8:e67660. PMID: 23844050.
- 43) Gass JDM. *Vitreous maculopathies.* In: *Stereoscopic atlas of macular diseases.* St Louis: Mosby; 1987. p. 676-713.
- 44) Anne Katrine Toft-Kehlerab, Dorte Marie Skytt, Alicia Svare, Evy Lefevre, Inge Van Hove, Lieve Moons, Helle S. Waagepetersen, Miriam Kolko. Mitochondrial function in Müller cells - Does it matter? *Mitochondrion* Vol 36, September 2017, Pages 43-5, Elsevier B.V. and Mitochondria Research Society.
- 45) Schumann RG, Schaumberger MM, Rohleder M, Haritoglou CH, Kampik A, Gandorfer A. Ultrastructure of the vitreomacular interface in fullthickness idiopathic macular holes: a consecutive analysis of 100 cases. *Am J Ophthalmol* 2006;141:1112-1119.
- 46) Mun Y. Faria, David C. Sousa, Bruna C. Almeida, Andreia L. Pinto, and Nuno P. Ferreira. Morphology of Peeled Internal Limiting Membrane in Macular Hole Surgery. *Hindawi Journal of Ophthalmology* Vol 2019, Article ID 1345683, 6 pages <https://doi.org/10.1155/2019/1345683>.

## REFERENCES

- 47) Baker M. "Cellular imaging: Taking a long, hard look". *Nature*. 466 (7310): 1137–40. August 2010.
- 48) Landecker H (October 2009). "Seeing things: from microcinematography to live cell imaging". *Nature Methods*.
- 49) Lucente A. La tonometria biomeccanica. *oftalmologia domani* - N. 1 - Anno 2015. A.
- 50) Yu-Wai-Man P, Bailie M, Atawan A, Chinnery PF, Griffiths PG. Pattern of retinal ganglion cell loss in dominant optic atrophy due to OPA1 mutations. *Eye (Lond)* 2011; 25: 596-602.
- 51) Majander A, Robson AG, João C, Holder GE, Chinnery PF, Moore AT, Votruba M, Stockman A, Yu-WaiMan P. The pattern of retinal ganglion cell dysfunction in Leber hereditary optic neuropathy. *Mitochondrion*. 2017; 36: 138-149.
- 52) Dai Y, Wang C, Nie Z, Han J, Chen T, Zhao X, Ai C, Ji Y, Gao T, Jiang P. Mutation analysis of Leber's hereditary optic neuropathy using a multi-gene panel. *Biomed Rep* 2018; 8: 51-58.
- 53) Chun BY, Rizzo JF 3rd. Dominant Optic Atrophy and Leber's Hereditary Optic Neuropathy: Update on Clinical Features and Current Therapeutic Approaches. *Semin Pediatr Neurol* 2017; 24: 129-134.
- 54) Bringmann A, Iandiev I, Pannicke T, Wurm A, Hollborn M, Wiedemann P, Osborne NN, Reichenbach A. Cellular signaling and factors involved in Müller cell gliosis: neuroprotective and detrimental effects. *Prog Retin Eye Res* 2009; 28: 423-451.
- 55) Vecino E, Rodriguez FD, Ruzafa N, Pereiro X, Sharma SC. Glia-neuron interactions in the mammalian retina. *Prog Retin Eye Res* 2016; 51: 1-40.
- 56) Bringmann A, Grosche A, Pannicke T, Reichenbach A. GABA and Glutamate Uptake and Metabolism in Retinal Glial (Müller) Cells. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013; 4:48.
- 57) Skytt DM, Toft-Kehler AK, Brændstrup CT, Cejvanovic S, Gurubaran IS, Bergersen LH, Kolko M. GliaNeuron Interactions in the Retina Can Be Studied in Cocultures of Müller Cells and Retinal Ganglion Cells. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 1087647.
- 58) Reichenbach A, Bringmann A. Glia of the human retina. *Glia* 2020 Apr;68(4):768-796-. doi: 10.1002/glia.23727. Epub 2019 Dec 3.
- 59) Daniel X. Hammera, Anant Agrawal, Ricardo Villanueva, Osamah Saeedi, and Zhuolin Liu. Label-free adaptive optics imaging of human retinal macrophage distribution and dynamics. Article in *Proceedings of the National Academy of Sciences*. November 2020.
- 60) A. Lucente. L'evoluzione degli OCT. *Oftalmologia domani* - N. 3 - Anno 2010.
- 61) Z. Liu, K. Kurokawa, F. Zhang, J. J. Lee, D. T. Miller, Imaging and quantifying ganglion cells and other transparent neurons in the living human retina. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 114, 12803-12808 (2017).

# Articolo 13 D.Lgs. 24/2017

Roberto Bonfili<sup>1</sup>, Vitantonio Amodio<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Azienda Ospedaliera S. Camillo, Roma - <sup>2</sup>Avvocato Foro di Roma

**Carissimi Lettori, queste poche righe vengono stese a quattro mani dal Prof. Roberto Bonfili e dall'esimio avv. Vitantonio Amodio, perché mentre il primo non ci vede, il secondo non ci sente...**

## ART. 13 DELLA LEGGE GELLI (24/2017)

Art. 13 Legge 24/2017 *“Obbligo di comunicazione all'esercente la professione sanitaria del giudizio basato sulla sua responsabilità”*

*“Le strutture sanitarie e sociosanitarie di cui all'articolo 7, comma 1, e le imprese di assicurazione che prestano la copertura assicurativa nei confronti dei soggetti di cui all'articolo 10, commi 1 e 2, comunicano all'esercente la professione sanitaria l'instaurazione del giudizio promosso nei loro confronti dal danneggiato, entro dieci giorni dalla ricezione della notifica dell'atto introduttivo, mediante posta elettronica certificata o lettera raccomandata con avviso di ricevimento contenente copia dell'atto introduttivo del giudizio. Le strutture sanitarie e sociosanitarie e le imprese di assicurazione entro dieci giorni comunicano all'esercente la professione sanitaria, mediante posta elettronica certificata o lettera raccomandata con avviso di ricevimento, l'avvio di trattative stragiudiziali con il danneggiato, con invito a prendervi parte. L'omissione, la tardività o l'incompletezza delle comunicazioni di cui al presente comma preclude l'ammissibilità delle azioni di rivalsa o di responsabilità amministrativa di cui all'articolo 9.”*

**Il termine originario di dieci giorni è stato portato a 45 giorni dall'articolo 11 del Decreto cosiddetto Lorenzin, legge 11 gennaio 2018, n. 3.**

\* \* \*

L'obbligo di comunicazione, imposto alle strutture sanitarie e sociosanitarie, al fine di portare a conoscenza del professionista l'oggetto e l'entità della domanda risarcitoria esplicita certamente un principio di civiltà giuridica.

In base alla normativa previgente, infatti, le strutture erano libere di informare o meno i sanitari, con la paradossale conseguenza per cui gli stessi sanitari potevano vedersi investiti di un'azione di rivalsa o responsabilità amministrativa senza aver preso parte alle trattative stragiudiziali o al giudizio civile, né essere a conoscenza dell'esistenza della controversia.

Non di rado il sanitario, dopo molti anni, si ritrovava a rispondere avanti alla Corte dei Conti delle somme pagate a titolo di risarcimento del danno dalla propria Azienda, per fatti che lo riguardavano, ma di cui non aveva avuto alcuna notizia.

La disposizione di cui all'art. 13 prevedeva, nella formulazione originaria, che le strutture sanitarie e sociosanitarie pubbliche o private – o i loro assicuratori se presenti – avessero l'obbligo di comunicare all'esercente la professione sanitaria (mediante PEC o raccomandata A/R) l'instaurazione del giudizio promosso nei loro confronti dal paziente danneggiato, entro dieci giorni dalla ricezione della notifica dell'atto introduttivo, che deve essere allegato alla comunicazione.

Nella seconda parte della norma si prevede che le stesse strutture sanitarie e sociosanitarie (o i loro assicuratori) sempre entro dieci giorni (ora 45) debbano comunicare, con le modalità suindicate, all'esercente la professione sanitaria, l'avvio di trattative stragiudiziali con il danneggiato, con invito a prendervi parte; infine, è previsto che: *“L'omissione, la tardività o l'incompletezza delle comunicazioni di cui al presente comma preclude l'ammissibilità delle azioni di rivalsa o di responsabilità amministrativa di cui all'articolo 9”.*

Nonostante i buoni propositi, in concreto la normativa in rassegna si è rivelata, almeno inizialmente, di gran lunga più penalizzante rispetto alla problematica normativa previgente, per i motivi esposti.

Innanzitutto, il termine di dieci giorni, eccessivamente breve, comportava distorsioni evidenti. Il funzionamento delle strutture sanitarie non consente infatti che in soli dieci giorni l'atto introduttivo venga esaminato a dovere. Ne è disceso, in concreto, che, in un tempo così breve, nessun comitato di gestione sinistri fosse in grado di individuare i sanitari interessati dal procedimento attivato.

Ciò ha dato adito a comunicazioni cd. "a tappeto" ad un numero di sanitari del tutto sproporzionato, ossia tutti quei professionisti che (direttamente o indirettamente) abbiano avuto rapporti con il paziente-danneggiato, a decorrere dal ricovero sino alle sue dimissioni.

Di conseguenza, non può non evincersi il paradosso per cui la L. Gelli, mossa dal proposito di dirottare le azioni civili nei confronti delle strutture, senz'altro più capienti e finanziariamente solide del singolo professionista, abbia finito invece per favorire la costituzione in giudizio e/o l'intervento di quei sanitari che si voleva tenere indenni dalle liti.

**È pertanto da accogliere con favore la novella, nella misura in cui ha consentito un esame più rigoroso delle istanze dei pazienti e, auspicabilmente, la cessazione del fenomeno dell'inoltro "a tappeto" di comunicazioni ai sanitari.**

Diverse complicazioni sono emerse nel secondo caso di comunicazione contemplato dall'art. 13, ai sensi del quale le stesse strutture sanitarie e sociosanitarie e i loro assicuratori, *"entro dieci giorni (ora 45) comunicano all'esercente la professione sanitaria, (...), l'avvio di trattative stragiudiziali con il danneggiato, con invito a prendervi parte"*.

In tal caso, l'assenza di una approfondita descrizione dei fatti accaduti non aiuta né nella definizione di quanto successo, né nella individuazione dei professionisti con cui il paziente danneggiato è entrato in contatto. Ne deriva, anche in queste ipotesi, che, al fine di non perdere ogni diritto di rivalsa o di azione amministrativa, le Direzioni delle strutture sanitarie preferiscono eccedere nelle comunicazioni piuttosto che rischiare, a loro volta, di ricadere in una responsabilità personale (per *"colpa grave"*), per non aver adeguatamente ottemperato a quanto indicato dalla norma in esame.

Nel merito, la disposizione in questione non chiarisce cosa si intenda con l'espressione *"avvio di trattative stragiudiziali con il danneggiato"*. In tale prospettiva, occorre evidenziare come ogni singola Azienda sanitaria abbia finito per dare della disposizione un'interpretazione peculiare: in alcuni casi, la comunicazione viene inviata non appena ricevuta la richiesta di risarcimento danni da parte dell'avvocato del paziente; in altri, la stessa comunicazione viene inviata al termine delle trattative instaurate dalla Struttura con il paziente danneggiato, riducendo o precludendo ogni possibilità di intervento da parte del professionista sanitario nell'accertamento della verità.

Nello stesso senso, la norma non dà alcuna indicazione

sul contenuto di tali comunicazioni. Ne discende che, alcune Strutture sanitarie si limitano ad avvisare il professionista sanitario dell'esistenza della trattativa; in altri casi, la Struttura arriva addirittura a *"mettere in mora"* il professionista sanitario, avvisandolo della sua responsabilità.

Sebbene in tutte le comunicazioni ex art. 13 le strutture sanitarie dovrebbero precisare che, in ogni caso, i professionisti sanitari sono manlevati dalla Azienda stessa per qualsiasi risarcimento del danno al paziente che dovesse emergere in conseguenza dei fatti ivi comunicati, ciò non sempre avviene.

La vaghezza della definizione *"avvio di trattative stragiudiziali"* comporta peraltro problematiche ai fini della denuncia del sinistro e della concretizzazione del cd. *"fatto noto"*.

In altri termini, nel momento in cui il professionista sanitario riceve *"ufficialmente"* la comunicazione, per lui quel fatto si trasforma in un *"fatto noto"*.

Molto spesso, nel primo articolo del testo di polizza si disciplinano le *"Dichiarazioni dell'Assicurato"*, prevedendo anche che il medico deve dichiarare *"di non essere a conoscenza di fatti, notizie, circostanze o situazioni che potrebbero determinare richieste di risarcimento da parte di terzi in dipendenza dell'attività professionale esercitata dall'Assicurato stesso o dai suoi sostituti temporanei, con riferimento ad atti o fatti posti in essere anteriormente alla data di effetto di questa assicurazione"*.

Si tratta di una dichiarazione talmente generica che, alla fine, espone il medico assicurato a non essere coperto in caso di sinistro a causa di una dichiarazione inesatta o reticente.

Il sanitario che abbia una polizza per la sola colpa grave in cui si richiede una dichiarazione come quella su riportata, ha la necessità indispensabile almeno di poter aprire il sinistro.

Sovente dette polizze per colpa grave prevedono, sempre all'inizio del testo di polizza nella parte relativa alle *"Definizioni"*, una formulazione della *"Richiesta di Risarcimento"* che non ammette nessuna possibilità. Difatti, si prevede la possibilità di aprire il sinistro solamente nei tre casi elencati nella definizione di *Richiesta di Risarcimento*, che sono:

1. *l'inchiesta giudiziaria promossa dalla Corte dei Conti contro l'Assicurato...*
2. *a comunicazione con la quale la struttura sanitaria pubblica o la sua impresa assicuratrice manifesta all'Assicurato l'intenzione di ritenerlo responsabile per colpa grave*
3. *la sentenza per colpa grave emanata dall'Autorità*



Ne consegue che non è possibile aprire un sinistro nel caso in cui vi sia:

- la richiesta di risarcimento del terzo diretta al professionista sanitario in sede civile o penale;
- ogni comunicazione che non contenga l'intenzione di ritenere responsabile per colpa grave l'Assicurato: ivi comprese tutte le comunicazioni ex art. 13 della Legge Gelli-Bianco di cui abbiamo parlato.

In tutti questi casi la comunicazione all'Assicuratore non sarà presa in carico in quanto *"il fatto non rappresenta un sinistro"*.

Inoltre, nel caso in cui vi sia cambio di compagnia assicuratrice, il nuovo assicuratore non prenderebbe in carico quel fatto oggetto della comunicazione, in quanto *"fatto noto"* e, pertanto, escluso dalla polizza assicurativa stipulata.

In altre parole: se, successivamente, per le somme pagate a titolo di risarcimento del danno da parte della

azienda, si aprirà un giudizio avanti alla Corte dei conti, il professionista sanitario che possiede una polizza solo per la colpa grave amministrativa tenterà di aprire il sinistro presso il proprio assicuratore (che, nel frattempo, sarà sicuramente cambiato), il quale, però, gli negherà la copertura in quanto il fatto, oggetto della vicenda giudiziaria, era già conosciuto dal professionista perché oggetto, appunto, della comunicazione ufficiale ex art. 13: in altre parole, un *"fatto noto"* e, in quanto tale, non coperto dalla assicurazione.

**In conclusione, l'art. 13, redatto con la finalità di tutelare il medico, ha comportato e comporta delle problematiche applicative che solo la giurisprudenza di legittimità, quando sarà chiamata a giudicare di vicende cui si applica il nuovo regime normativo, saprà o potrà dirimere, andando a colmare le lacune del dettato normativo e realizzando per via giurisprudenziale quella tutela che il Legislatore auspicava di apprestare in favore dei medici.** ■