

# oftalmologia *domani*

III Quadrimestre  
Settembre-Dicembre 2019



# s o m m a r i o

<b>EDITORIALE DI FINE ANNO</b>	<b>P. 3</b>
<i>Antonio Rapisarda</i>	
<b>COSA LEGGERETE IN QUESTA EDIZIONE</b>	<b>P. 4</b>
<i>Antonio Rapisarda</i>	
<b>LE INTERVISTE DI OFTALMOLOGIA DOMANI</b>	<b>P. 7</b>
<b>Intervista al Dott. Romolo Appolloni</b>	
<i>Amedeo Lucente</i>	
<b>PTOSI PALPEBRALI</b>	<b>P. 11</b>
<b>Approccio clinico alle ptosi palpebrali</b>	
<i>Giuseppe Davi</i>	
<b>MELANOMI</b>	<b>P. 16</b>
<b>Melanoma dell'uvea: diagnosi, terapia e nuovi indici prognostici</b>	
<i>Paolo Perri, Carla Enrica Gallenga</i>	
<b>BIOMECCANICA DEL GLAUCOMA</b>	<b>P. 27</b>
<b>Biomeccanica nello screening del glaucoma</b>	
<i>Nicola Simini</i>	
<b>GLAUCOMA E NEUROPROTEZIONE</b>	<b>P. 36</b>
<b>Parte III: Neuroprotezione mediante trattamento sistemico nutrizionale</b>	
<i>Antonio Rapisarda, Alfonso Spinello</i>	
<b>IMAGING &amp; INTELLIGENZA ARTIFICIALE</b>	<b>P. 43</b>
<b>Widefield Imaging &amp; Intelligenza Artificiale</b>	
<i>Amedeo Lucente</i>	
<b>POTERE CORNEALE</b>	<b>P. 55</b>
<b>Variazione del potere corneale dopo intervento di cataratta</b>	
<i>Maddalena De Bernardo, Olga D'Aniello, Sergio Pagliarulo, Nicola Rosa</i>	

oftalmologia**domani**  
Anno X - III Quadrimestre  
Settembre-Dicembre 2019

**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

# L'Editoriale di fine anno



Antonio Rapisarda

**L'**anno editoriale 2019 volge al termine. Oftalmologia Domani, ormai interamente in veste online, vi propone in quest'ultimo quadrimestre argomenti di pregio e, con ragionevole consapevolezza, spero di sicuro interesse. Il lavoro redazionale, grafico, d'impaginazione, anche se online, rimane impegnativo, complesso, e richiede notevoli sforzi.

Grazie alla collaborazione di Jaka Congressi, della Direttrice sempre attiva Julie Ann Karimi, e dell'Art Grafica Simona Pelosi, pregevole e di grande inventiva, la nostra Rivista prende forma, si anima di tanti contributi, e arriva sulla scrivania di 8300 colleghe, colleghi, Istituzioni, Industrie, Case Farmaceutiche, coinvolti a vario titolo nel mondo dell'Oftalmologia. I riscontri statistici di cui disponiamo, elaborati dalla nostra mailing list, sono positivi: la Rivista è aperta e scaricata dalla stragrande maggioranza dei destinatari.

Il successo di questa iniziativa editoriale è possibile per il contributo di tanti professionisti che la Redazione sapientemente invita per le loro capacità scientifiche, il loro trascorso di ricerca, il loro percorso di lavoro. Anche quest'anno tanti articoli, Case Report, Review di più ampio respiro, novità, e non poche "primizie scientifiche" su tematiche note, di largo dibattito, ma anche meno note e di non larga divulgazione. E dopo, le interviste, che avvicinano e "umanizzano" tanti opinion leader, professionisti da anni in pole position, colleghi di successo spesso considerati come inavvicinabili, l'élite dell'Oftalmologia Italiana, il "gota" dei super Oftalmologi. Le domande "su misura" che Amedeo pone agli interlocutori sfatano ogni aria di mistero, scoprendo l'umanità profonda e mai spocchiosa degli intervistati che diventano, man mano che si leggono le risposte, più vicini, quasi come degli amici da tempo conosciuti. Citare tutti gli Autori intervenuti sarebbe inutile, autocelebrativo.

Com'era nelle intenzioni di noi fondatori, Costantino Bianchi principalmente, iniziale ispiratore e motore di questa esperienza culturale, Oftalmologia Domani ha finalità divulgative, d'approfondimento, e si propone come una finestra aperta verso la scienza, portando alla ribalta tante novità, tumultuosamente in divenire, e riscoprendo tematiche che a volte suscitano incertezze, e accendono il nostro dibattito.

Sono proprio le tante novità scientifiche a rendere meno valide molte conoscenze acquisite e meno efficaci scelte terapeutiche ormai consolidate. Schemi fisiopatologici ritenuti affidabili, con il passare del tempo mostrano il loro limite, nuove scoperte si affermano, strade inesplorate si aprono non senza innescare comprensibili dubbi, e alimentare giustificate incertezze. Il lavoro nella Rivista trae spunto dalla nostra curiosità culturale, sempre indomita e mai sopita, trova energia e nuova linfa dalla vostra rispondenza, favorevole e gratificante, e si propone di continuare, alimentato da spirito di servizio, il percorso intrapreso.

La Redazione prende così forza, trova nuovo coraggio dall'essere sulla strada giusta, sul sentiero tracciato dalla scienza, che non accetta mezze misure, non tollera alcun limite, e pretende sempre, comunque, d'essere "alfa e omega" di ogni nostro sforzo, sinceramente.

Antonio Rapisarda

# Cosa leggerete in questa edizione

**G**iuseppe Davi ci introduce nel campo delle ptosi palpebrali, facili nella diagnosi ma ostiche nell'interpretazione fisiopatologica. Molto spesso l'esatto approccio clinico a tale patologia lascia molti di noi meno esperti incerti su come procedere. Per i "non addetti ai lavori" le difficoltà nel riconoscere il tipo delle ptosi e, ancor di più, nel proporre una linea chirurgica adeguata, diventano ostacoli insormontabili, un campo minato sul quale si sbaglia il più delle volte. L'articolo molto esaustivo di Giuseppe riesce a diminuire la distanza verso questa patologia, suggerendo un corretto approccio clinico alle ptosi, e nell'indicare la strada chirurgica più idonea. Le scelte chirurgiche sono di ordine funzionale nelle forme congenite, quando c'è il rischio di ambliopia, o puramente estetiche, in caso di forme accompagnate da sincinesie oculopalpebrali. Anche un chirurgo esperto può avere serie difficoltà nell'inquadrare alcuni tipi di ptosi soprattutto in età pediatrica e nelle forme meno frequenti. La maggior parte dei pazienti in età infantile con ptosi palpebrali non presenta disfunzioni della muscolatura estrinseca; Davi tuttavia ci avverte nel ricercare altri muscoli coinvolti, spesso il retto superiore ipsilaterale, e di predisporre le procedure più idonee per non incorrere in un fallimento della chirurgia. Tutte le forme acquisite neurogene, miogene, aponeurotiche e meccaniche sono nell'articolo passate al setaccio, offrendo un panorama completo di questa patologia spesso colpevolmente trascurata. Giuseppe chiude l'articolo ponendo particolare attenzione sulla Sindrome di Marcus Gunn e sulla blefarofimosi, forme più frequenti di quanto comunemente si ritiene, e ancor meno conosciute.

- *Paolo Perri* ci offre un compendio veramente esaustivo del melanoma della coroide. Come si può leggere nell'introduzione dell'articolo, il melanoma uveale è un raro tumore maligno oculare con un'incidenza del 3-5% tra tutti i melanomi negli USA, il tumore intraoculare primario più comune negli adulti. Paolo ha dedicato studi e approfondite ricerche su questa neoplasia

e, pur tra i tanti impegni che la direzione dell'U.O. Oculistica Azienda Ospedaliero-Universitaria Ferrara comporta, scientifici e operatori, ha subito favorevolmente accolto l'invito di offrirci una Review su questa temibile patologia che, nonostante i progressi, non ha visto migliorare negli ultimi 50 anni la sopravvivenza. La disamina offerta è a 360 gradi per gli aspetti diagnostici, strumentali, spiegandoci cosa è la FNAB, Fine-Needle Aspiration Biopsy, per passare alla citogenetica e alla disamina delle scelte terapeutiche più recenti e verificate scientificamente. L'articolo si legge d'un sol fiato, quasi come un romanzo giallo, e ti attrae, ti affascina, ti stupisce. Molti pazienti possono presentare micro-metastasi non rilevabili, tanto da far considerare il melanoma uveale come una malattia sistemica. E così ci troviamo da oftalmologi a essere i capofila di una sequele patologiche che si estendono indistricabilmente dal bulbo all'intero organismo, e ne sentiamo la responsabilità ed il peso morale. Recentemente una conoscenza più approfondita della genetica molecolare, della biologia cellulare e dell'immunologia ha fornito nuove informazioni sulla patogenesi di questo raro tumore. Non mi dilungo oltre perché, restando nella metafora letteraria, il finale in un giallo si conosce solo alla fine, leggendo l'articolo. Grazie Paolo per la collaborazione preziosa che hai voluto dare alla nostra Rivista.

- *Nicola Simini* tratta il tema nuovo e poco conosciuto della biomeccanica nel glaucoma. Lo scopo che Nicola si prefigge, è quello di indagare come le variazioni dell'anatomia bulbare possono influenzare, facilitandola o rallentandola, l'azione della pressione endoculare sulle strutture nervose. Le ricadute utili di tale indagine nello screening della malattia, ma anche nella comprensione fisiopatologica del glaucoma, aiutano a trovare una più completa sintesi diagnostica, spesso ardua nel panorama variegato del glaucoma. Nicola parte dalla descrizione del rapporto tra tono endoculare e potere rifrattivo in cornee che hanno eseguito un intervento di cheratotomia radiale, per arrivare a



descrivere cosa succede in occhi naïve all'aumento del tono endoculare sul bulbo oculare, cornea, camera anteriore, posteriore, cristallino, e per quanto riguardo l'escavazione del disco ottico. Le variazioni anatomiche possibili come curvatura corneale, spazi e i volumi e profondità della camera anteriore, variabilità dell'escavazione del disco ottico sono, a parità di tono oculare, tutti elementi da correlare al rischio perimetrico. Questi parametri di diritto dovrebbero rientrare tra gli elementi da considerare per una più corretta comprensione sull'influenza della IOP sulle cellule ganglionari, specie a medio e lungo termine. La biomeccanica è argomento certamente ancora poco trattato, per alcuni versi ostico, ma che sicuramente potrà aprire orizzonti, e indicare strade non praticate foriere di positivi risvolti per comprendere meglio e ostacolare più efficacemente questa patologia tanto diffusa e, per molti aspetti, ancora misconosciuta.

- *Alfonso Spinello* mi ha aiutato nel compito di rielaborare la terza e ultima parte dell'ampio articolo dedicato alla neuroprotezione nel glaucoma. Questo capitolo tratta dei supporti nutrizionali per via sistemica. Lo scopo di rallentare il danno delle cellule ganglionari in corso di glaucoma IOP dipendente e non solo, ha portato a sviluppare trattamenti inconsueti, e i nutraceutici per via sistemica sono una possibile risposta. Gli effetti di questi prodotti stanno suscitando grande interesse clinico, proponendosi come utili adiuvanti alla terapia farmacologica convenzionale, troppo spesso insufficiente o comunque inadeguata nel fermare la progressione del depauperamento ganglionare in corso di glaucoma. La speranza si concentra soprattutto su due sostanze, il Palmitoiletanolamide (PEA) e la Citicolina. Nell'articolo si descrive il meccanismo d'azione di queste due molecole, e si riportano gli studi clinici e sperimentali più importanti a supporto di una terapia orale in aggiunta ai colliri per via topica. L'approccio terapeutico globale che richiede il glaucoma ci chiede di andare oltre il solo abbassamento della IOP, obiettivo comunque fondamentale, sempre da perseguire costantemente. Le terapie alternative e di supporto oltre la IOP target sono argomento non di recente dibattito, e trovano giustificazioni nella difficoltà a contrastare pienamente il danno ganglionare, che, a ragione, appare sempre più di origine multifattoriale, non legato alla sola tensione endoculare. La speranza di percorrere altre vie, pur di arginare la progressione del danno neurologico, anche se suffragata da prove e numerose sperimentazioni, incontra tuttavia larga diffidenza e

diffuso scetticismo dalla gran parte degli Oftalmologi. Gli studi che continuano incessanti nella ricerca di nuove molecole di supporto al nervo ottico, comunque ci spingono a non essere pessimisti, ci sollecitano a continuare nello studio e nel riscontro anche personale, verso nuove strade alternative. Quest'articolo prova a dare risposte a queste diffuse esigenze e spero incontri un vostro favorevole riscontro.

- *Amedeo Lucente* nella sua consueta Review questa volta tratta di due aspetti diventati oggetto di numerose pubblicazioni e ricerche scientifiche: l'imaging ad ampio campo e l'intelligenza artificiale. L'indagine fotografica retinica è ritenuta da più tempo indispensabile nella diagnosi e follow-up delle più frequenti e pericolose patologie neuro-corio-retiniche, tra tutte la retinopatia diabetica, le maculopatie, il glaucoma. L'esigenza di documentare le patologie retiniche con un'imaging ad ampio campo si rafforza oggi ancor di più per le crescenti esigenze di prevenzione della funzione visiva, per le aumentate richieste in campo medico-legale, sempre più articolate, e per le garanzie assicurative e pensionistiche, molto onerose e con alti costi sociali. L'intelligenza artificiale, dal suo esordio nel 1956, ha avuto un rapido sviluppo, essendo ampiamente adottata nel riconoscimento d'immagini, in quello vocale, e nell'elaborazione del linguaggio. Un esempio sono i comandi vocali disponibili nelle automobili di ultima generazione, la gestione dei cellulari, del navigatore satellitare, oltre che nella conduzione senza pilota, per intervento degli ADAS, Advanced Driver Assistance Systems, sistemi avanzati alla guida assistita. L'articolo, come sempre, è pieno di riferimenti e valide considerazioni. Trattare temi nuovi è un compito della nostra Rivista, e quest'articolo risponde pienamente a quest'esigenza, facendoci impadronire delle due tematiche ampiamente illustrate. Per il suo grande impegno e dedizione a favore di Oftalmologia Domani ho chiesto ad Amedeo, di concerto con tutta la Redazione, di assumere la carica di Vicedirettore della nostra Rivista, che credo meriti a pieno titolo.

- *Maddalena De Bernardo*, con uno studio su 274 occhi di 137 pazienti, valuta le variazioni della curvatura media e del potere corneale indotte dal taglio limbare in caso d'intervento di cataratta. La breccia chirurgica per cataratta, anche se nel tempo si è molto ridotta in ampiezza, provoca variazioni di astigmatismo e del potere corneale, con ripercussioni sul calcolo della lente intraoculare. Maddalena e collaboratori hanno focalizzato

la loro attenzione su quest'aspetto poco conosciuto, dopo aver pubblicato recentemente uno studio in cui si riscontrava una diminuzione della lunghezza assiale dopo impianto di IOL. L'ecografia bulbare in tutte le sue varianti trova all'Università di Salerno ampia eco scientifica, e Nicola Rosa è universalmente conosciuto come tra i massimi cultori della materia. Dallo studio emerge che le variazioni del potere diottrico corneale, sia negli occhi operati sia negli occhi adelfi, non sono significative. Questo dato potrebbe scaturire da differenze intrinseche all'apparecchiatura utilizzata; lo studio termina affermando che i dati riscontrati non sono tali da influenzare il risultato rifrattivo finale. L'attenzione verso le variazioni diottriche corneali dopo chirurgia merita maggior approfondimento;

lo studio proposto va in questa direzione. L'attesa da parte dei pazienti di risultati post-operatori sempre più performanti, giustifica l'indirizzo di questa ricerca nel comprendere meglio le variazioni rifrattive indotte, e ci sollecita a non trascurare ogni dettaglio, anche minimo, nella valutazione rifrattiva post-cataratta. Grazie a Maddalena e a Nicola per il contributo della sua Scuola.

Buona lettura!

Antonio Rapisarda

Insieme al Direttore Antonello Rapisarda abbiamo sentito l'esigenza di aprire questa nuova rubrica "Le interviste di Oftalmologia Domani" con lo scopo di far conoscere come si svolge nel quotidiano la vita professionale di alcuni protagonisti dell'Oftalmologia in Italia, e di fotografare, per quanto è possibile, le diverse realtà esistenti sul nostro territorio.

I colleghi che incontreremo rispondono alle esigenze sanitarie emergenti in campo oftalmologico con la loro attività e dell'equipe che dirigono, e la loro personalità spesso caratterizza tutta la struttura dove operano.

La vita professionale di ciascuno ha superato tutte le tappe del percorso ospedaliero, universitario o nella libera professione, raggiungendo posizioni apicali e di prestigio. Il fine di queste inchieste lungo la nostra penisola non è quello di esaltare questo o quel collega, ma di offrire in modo diretto uno spaccato della loro esperienza professionale ed umana, che possa aiutare le nuove generazioni nelle difficoltà che li attendono.



Attraverso le domande conosceremo differenti realtà sanitarie non sempre sotto la luce dei riflettori, e la risposta offerta alle patologie oftalmologiche, semplici e più complesse. La struttura sanitaria resta l'elemento prioritario. Le capacità organizzative dei singoli dirigenti determinano la qualità finale delle prestazioni offerte, e questa rispondenza si ritrova nelle valutazioni di gradimento degli utenti.

Oneri ed onori per il nostro intervistato, oltre ad una grande responsabilità.

Gli aspetti umani e professionali che di volta in volta emergeranno vanno oltre la semplice curiosità.

Siamo fiduciosi che questa nuova rubrica risconterà il favore dei lettori, potrà essere di monito alle nuove generazioni nel fare di più e meglio, e di incoraggiamento nell'affrontare gli ostacoli della loro vita di oculisti. Non per ultimo conoscere i percorsi di vita professionale di tanti illustri colleghi offrirà, per chi è più avanti negli anni, un personale confronto sia nel condividere i momenti comuni che nel rilevarne le inevitabili differenze.

## Intervista al Dott. Romolo Appolloni

Primario Oculista Ospedale Sant'Eugenio - CTO di Roma

*Ringraziandola per aver concesso quest'intervista ai lettori della nostra Rivista, come prima domanda vorrei un suo parere sull'Oftalmologia in Italia. Come siamo messi nei confronti delle altre nazioni e nella considerazione dei colleghi stranieri? Da più parti si legge che la nostra disciplina è molto apprezzata, con livelli d'eccellenza. Lei*

*può confermare per sua esperienza questi giudizi? Secondo recenti dati del Censis e del Ministero della Salute 800.000 persone ogni anno si muovono per esigenze sanitarie, soprattutto per cure oncologiche dal Sud al Nord. Esiste ancora una migrazione all'estero per l'Oftalmologia come nei primi anni Ottanta? Magari per abbreviare i tempi d'attesa, o per immotivata e spesso dannosa esteroftilia?*

L'Oftalmologia italiana ha oggi un livello qualitativo di assoluta eccellenza, i nostri protocolli offrono i migliori



servizi di diagnosi e di terapia approvati dalla comunità scientifica internazionale. Questo significa che sono disponibili in Italia le stesse opportunità terapeutiche che si possono trovare nei migliori centri mondiali.

Nonostante le evidenti difficoltà strutturali ed economiche nelle quali versa il SSN Servizio Sanitario Nazionale, la sanità italiana continua a occupare le posizioni più alte nelle classifiche mondiali. In effetti, al netto dei limiti e dei difetti, la nostra sanità è un punto di orgoglio per il Paese. Lungo lo stivale troviamo centri di vera eccellenza mondiale, colleghi da considerare luminari della medicina, in generale ottimi medici, chirurghi, ricercatori e un efficiente personale sanitario, punti di forza da valorizzare e sfruttare al massimo. Il SSN certamente necessita di una costante "manutenzione" per affrontare sfide sempre più complesse; le risorse pubbliche

purtroppo sono sempre inferiori alle esigenze, e l'invecchiamento della popolazione richiede maggiori investimenti; allo stesso tempo la nostra rete ospedaliera e sul territorio offre coperture le più estese tra i paesi industrializzati.

*Nel 2009 il Reparto di Oftalmologia dell'Ospedale Sant'Eugenio è stato totalmente rinnovato; le è stata consegnata un'Unità Operativa Complessa di prim'ordine, ultramoderna. In un'intervista ad Adnkronos si augurava di eseguire 2000 interventi l'anno. Ha raggiunto questi obiettivi? Quali sono i suoi progetti? Prevede nuovi sviluppi per il Reparto che lei dirige? E come giudica l'intervento di enti privati nella gestione della Sanità pubblica? Sono necessari o dannosi? Possono limitare la libertà di scelta?*

Con enorme soddisfazione come Reparto siamo andati ben oltre le aspettative, eseguendo quest'anno più di 6000 interventi. Numeri davvero importanti per la nostra Unità Operativa di Oculistica. L'Ospedale Sant'Eugenio di Roma è stato uno dei primi nosocomi pubblici a utilizzare il "femtolasere" per l'intervento di cataratta. Una nuova tecnologia che permette procedure chirurgiche di estrema precisione con migliori performance visive post-operatorie.

Si tratta di un laser a nanosecondi che migliora la sicurezza nelle fasi più importanti e delicate dell'intervento, garantendo un migliore e più rapido recupero visivo, duraturo nel tempo, con minori rischi intra e postoperatori; il laser è, infatti, guidato da un computer in modo automatizzato. Il chirurgo gestisce e visualizza tutta la procedura in tempo reale su un monitor nel quale si proietta un'immagine del campo operatorio sul quale s'interviene. I vantaggi di questo tipo di chirurgia laser-guidata sono tanti.

Tra tutti la possibilità di poter utilizzare lenti intraoculari molto sofisticate, come IOL toriche o multifocali, che garantiscono una qualità visiva per lontano e per vicino senza bisogno di occhiali. Queste nuove IOL trovano un ottimale utilizzo solo con tagli chirurgici estremamente precisi, senza le variabilità dovute all'operatore, anche il più esperto.

Queste performance sono possibili al chirurgo attraverso l'utilizzo di un fascio laser molto selettivo e ultrarapido. Senza alcuna falsa modestia posso affermare che l'Ospedale Sant'Eugenio è diventato negli anni un sicuro riferimento per la chirurgia della cataratta non solo per la Regione Lazio.

*La SOI ha 150 anni. Il suo incarico di Vice Segretario SOI come s'interfaccia con l'attività di Primario? Vuole riferire ai nostri lettori le peculiarità di essere un socio SOI? Quali sono i reali vantaggi nel far parte di una Società scientifica tra le più antiche e rappresentative d'Europa, punto di riferimento degli oltre 7.000 medici oculisti nel nostro Paese? Quali sono i progetti che SOI ha per il futuro? E' difficile tener testa al nostro instancabile ed eclettico Presidente Matteo Pivella, con mille idee e sempre attivo? Quant'è impegnativo per il Direttivo organizzare due Congressi l'anno. Quali le difficoltà della Live Surgery?*

La SOI è stata la prima Società Scientifica Specialistica a essere fondata nel nostro Paese, la terza in Europa, e da un secolo e mezzo rappresenta il punto di riferimento degli oltre 7000 Medici Oculisti, garantendo con i suoi Congressi un livello di alta formazione e didattica. Il ruolo di Vicesegretario del Consiglio Direttivo mi permette di seguire da vicino tutte le problematiche che riguardano il Sistema Sanitario Nazionale che, pur essendo tra i migliori del mondo, richiede tuttavia un riallineamento degli obiettivi politici, economici e sociali, confrontandosi con le disponibilità della finanza pubblica.

L'obiettivo più importante è quello di garantire, nonostante il doloroso capitolo delle mancanze di budget, la migliore terapia possibile con la più alta tecnologia ai nostri pazienti. La politica sanitaria continua ad affrontare il delicato tema della sostenibilità delle prestazioni, e contemporaneamente delle difficoltà di accesso alle innovazioni, sia farmacologiche sia chirurgiche. Solo 1% degli interventi di cataratta sono effettuati nel settore pubblico utilizzando le tecnologie più moderne per motivi organizzativi ma, soprattutto, economici. Per quanto riguarda le dirette chirurgiche durante i Congressi SOI, le difficoltà sono a carico dell'Ospedale che ospita la Live Surgery. Gestire decine di chirurghi, il personale di sala, i pazienti, restando nei tempi da rispettare per i collegamenti satellitari con le sale congressuali, richiede assoluta precisione, un'attenzione quasi maniacale.

Tutto questo impegno è tuttavia ampiamente ripagato dal successo delle dirette chirurgiche, molto apprezzate dai colleghi per l'enorme interesse nei confronti dei nuovi strumenti utilizzati, le ultime e innovative IOL, l'alta e raffinata chirurgia offerta da operatori sapientemente scelti, tra i più prestigiosi in ambito nazionale ed internazionale.



***Quali sono i campi della chirurgia oftalmica che maggiormente impegnano il suo Reparto? Quali sono le difficoltà burocratiche che deve affrontare ogni giorno il Responsabile di un'Unità Complessa? Gli adempimenti "cartacei" sottraggono tempo prezioso all'impegno verso i pazienti? Quali rimedi suggerisce? Se avesse carta bianca come organizzerebbe un'Unità Complessa di Oftalmologia del Terzo Millennio?***

Dei 6000 interventi eseguiti quest'anno, la maggior parte ha riguardato dopo la cataratta, intervento più effettuato al mondo, la chirurgia del glaucoma, le terapie intravitreali per le maculopatie, gli interventi di vitreo-retina, oltre la piccola chirurgia. Circa 83% dell'attività chirurgica di un centro di Oftalmologia nelle società industrializzate è, infatti, rappresentata dalla cataratta. Nel 2018, 650.000 pazienti sono stati operati in Italia per opacità del cristallino, con un'incidenza di 11/1000 abitanti, percentuale altissima, destinata ad aumentare nel tempo per l'aumento della vita media della popolazione, che vede favorevolmente aumentare le sue aspettative di vita. Le difficoltà burocratiche sono infinite. La "zavorra" cartacea da compilare assorbe quasi i due terzi del tempo del medico; difficili sono le modalità di monitoraggio delle terapie intravitreali, le rare procedure computerizzate sono poco intuitive, e la perdita di tempo sottratto agli aspetti più propriamente sanitari si avverte tangibilmente. Le tante le carte da firmare e i documenti da compilare andrebbero almeno tutti digitalizzati. Sullo sfondo c'è anche la paura delle azioni di responsabilità legale.

Il punto è che la burocrazia non dovrebbe avere la meglio sulla medicina. È assurdo pensare che ai medici si diano obiettivi economico-finanziari anche sulle prescrizioni, limitandole in taluni casi, piuttosto che perseguire come unico obiettivo il benessere dei malati. La sanità "cartacea" non può prevalere sulla medicina come intervento a favore della salute. Quando una persona è malata, alla fine, vuole essere curata a prescindere dalla burocrazia. Il punto è proprio questo, dare centralità all'assistenza, non alla procedura. Bisogna ripensare il sistema partendo dal lavoro del medico.

Non si migliora nulla in sanità se non si riconosce il cittadino come un co-autore di salute. Sicuramente il potenziamento dei servizi sanitari di prevenzione e cura, maggiormente estese al territorio, potrebbe gestire meglio le patologie croniche, mettendo a disposizione le nuove tecnologie anche in ambienti extra-ospedalieri; si potrebbe così restituire all'Ospedale la sua funzione

storica, di struttura per acuti, migliorare l'appropriatezza degli accessi al Pronto Soccorso, e collegare in modo più articolato i diversi presidi sanitari in un'ottica di vera integrazione e collaborazione Ospedale/Territorio.

***Lei è un po' figlio d'arte. Ha avvertito l'influenza di non essere il solo oculista in famiglia? Come si convive con una sorella universitaria? Il rigore scientifico di Rossella, che ho potuto verificare durante la mia specializzazione al Policlinico Umberto I°, quanto ha influenzato la sua formazione di Oftalmologo? Che cosa separa un universitario da un ospedaliero nell'affrontare le patologie dei nostri pazienti? Università e Ospedale, ricerca e operatività ospedaliera con grandi numeri da gestire, resteranno due realtà distinte? Vede possibili collegamenti?***

Con mia sorella Rossella, che è stata il mio primo Maestro, condividiamo la passione per la Medicina e per la Chirurgia in particolare. Questo comune sentire ci ha uniti nella vita sia personale e professionale in modo indissolubile, oltre il legame parentale. La missione del medico universitario è, anche per il ruolo istituzionale, differente da quello ospedaliero: al primo spettano principalmente la didattica e la ricerca, al secondo essenzialmente il ruolo assistenziale.

Da tempo i campi d'azione dell'Università e dell'Ospedale si intrecciano e si scambiano, con positivi risvolti a favore della conoscenza. Ospedale e Università mantengono le loro specificità, normative e contrattuali, i servizi tecnico-amministrativi delle due istituzioni restano separate, eppure l'integrazione tra assistenza, didattica e ricerca va migliorata e considerata un valore aggiunto da non trascurare. Una fusione completa tra SSN e Università non è auspicabile né sarebbe facile, ma la cooperazione va ricercata, magari condividendo obiettivi e strumenti comuni, sempre nell'autonomia dei ruoli e delle inalienabili specificità.

***Negli anni Ottanta, dopo la specializzazione, con una lampada a fessura e un oftalmoscopio indiretto ti sentivi pronto per affrontare qualsiasi patologia oculare. I costi per attrezzare uno studio oculistico sono diventati proibitive specie per un giovane esordiente. Cosa pensa a riguardo?***

Il progresso tecnologico ha portato a una trasformazione nella pratica clinica e chirurgica in campo Oftalmologico, senza confronti con altre specialità. I tempi in cui solo pochi strumenti erano sufficienti per eseguire una buona visita sono terminati.

I device hi-tech ormai sono indispensabili, fondamentali per una più corretta e precisa diagnosi. Il risvolto negativo di tanta tecnologia sono gli importanti investimenti necessari per attrezzare uno studio oculistico, anche in modo appena sufficiente. I vantaggi per i pazienti sono evidenti: migliori e più raffinate diagnosi, possibilità di seguire meglio tante patologie croniche con database di riferimento, opportunità impensabili fino a qualche anno fa.

Ovviamente le attrezzature hanno spesso costi esorbitanti, difficilmente sopportabili per un giovane appena specializzato ma, spesso, troppo alti anche per le tasche di tanti colleghi con anni di professione.

*Per dare un ampio ventaglio di autorevoli opinioni su un tema largamente sentito, non per ultimo 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 la Scuola 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 alla Specializzazione in Oftalmologia?***

Sono necessarie una corretta programmazione degli accessi alla Facoltà di Medicina e Chirurgia per la tutela della qualità e un'adeguata formazione dei futuri medici. Tutto questo non sarebbe possibile senza un'adeguata selezione, che dovrebbe essere basata maggiormente sulle doti intellettuali dei candidati. L'abolizione del numero chiuso in Medicina potrebbe accentuare ulteriormente il problema, provocando un imbuto formativo dopo la laurea e, forse, il collasso di un sistema in cui già migliaia di medici ogni anno non riescono ad accedere alle Scuole di Specializzazione.

La disoccupazione medica è molto più grave che in altre categorie per gli anni di studio e le ingenti risorse necessarie al percorso di laurea. Anche la mancanza dei medici è un grande problema, forse ancora più grave e preoccupante. Per questo è fondamentale una più oculata programmazione degli accessi alla Facoltà calcolati in base ai fabbisogni del SSN e al numero dei contratti post-laurea, magari riprogrammandoli anche a livello europeo.

# Approccio clinico alle ptosi palpebrali



*Giuseppe Davi*

*Milano-Treviso*

**Abstract:** *Le ptosi palpebrali rappresentano un inestetismo frequente e talvolta di difficile risoluzione. Possono essere divise in due grandi gruppi: Ptosi Congenite già presenti fin dalla nascita e Ptosi Acquisite che compaiono solitamente in età avanzata o anziana. In questo articolo vengono discussi i principali tipi di Ptosi cercando di focalizzare le differenze cliniche, per aiutare gli specialisti ad un corretto approccio clinico e quindi una corretta diagnosi.*

**Keywords and abbreviations:** *Ptosi Congenite; Ptosi Acquisite; Muscolo Elevatore; Aponeurisi Del Muscolo Elevatore*

**I**l trattamento chirurgico delle ptosi è stato ed è tuttora oggetto di una vasta letteratura. Nonostante le numerose tecniche proposte, solo un piccolo numero di esse meritano di essere riportate e descritte. Di fronte ad una ptosi palpebrale è necessario affrontare ed inquadrare in modo corretto il tipo di ptosi. Molto spesso l'esatto approccio clinico è ignorato e quindi non si riescono a rilevare tutti i parametri palpebrali per definire con precisione il tipo di ptosi che si ha di fronte per poi decidere e affrontare una idonea chirurgia.

Questo articolo ha lo scopo non di insegnare agli oftalmologi la risoluzione chirurgica delle ptosi palpebrali, ma di suggerire un corretto e professionale approccio clinico di fronte ad un paziente con ptosi palpebrale.

## Principali tipi di ptosi

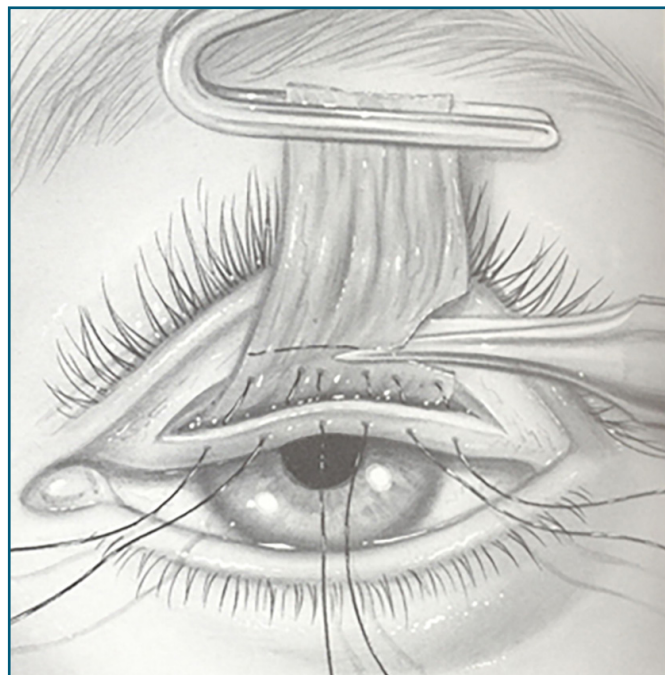
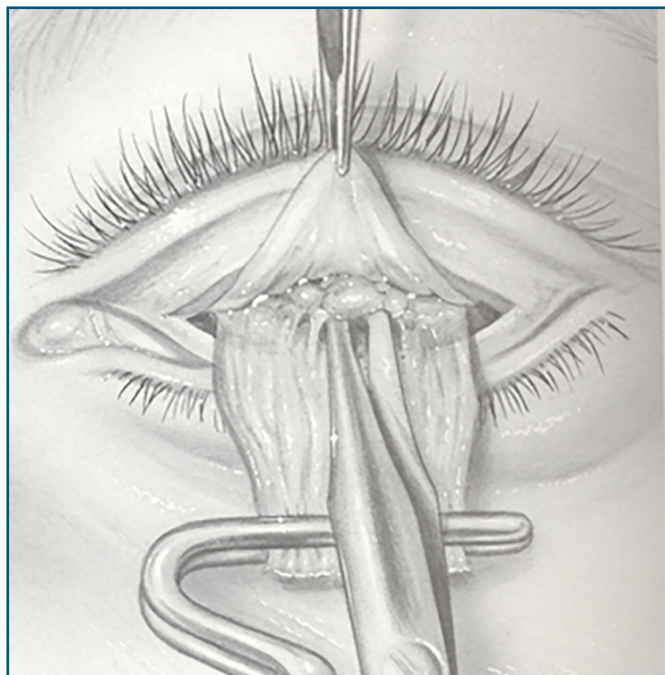
È assai difficile proporre una classificazione perfetta della ptosi. Infatti, da un punto di vista fisiopatologico, alcune ptosi possono essere indotte da una o più cause o concause. L'esempio tipico è rappresentato dalle ptosi traumatiche che possono essere provocate da più meccanismi eziologici. Generalmente è uso comune, nelle classificazioni tradizionali, suddividere le ptosi in congenite ed acquisite. In questa breve esposizione

mettiamo in disparte tutte quelle ptosi legate ad altre problematiche quali una dermocalasi importante, una anoftalmia, una microftalmia o tisi del bulbo oculare, tutte le pseudo-ptosi dovute ad un aumento di peso delle palpebre superiori in relazione ad un ematoma, un importante edema, o un tumore palpebrale o una retrazione della palpebra controlaterale, per occuparci invece delle vere ptosi congenite ed acquisite.

## Le ptosi congenite

Queste rappresentano la maggioranza delle ptosi. Si possono suddividere in:

- a) Ptosi congenite isolate o semplici. Queste sono generalmente uni- o bilaterali, di grado molto variabile e sono senza dubbio le più frequenti. In caso di ptosi marcate o maggiori, il bimbo compensa la deficienza del muscolo elevatore con la contrazione del muscolo frontale e una posizione particolare della testa che viene proiettata posteriormente con modificazioni transitorie e a volte permanenti del tratto cervicale della colonna vertebrale. Le ptosi congenite isolate sono raramente responsabili da sole di una ambliopia, però possono essere associate a vari disturbi della refrazione che, se non sono rapidamente corretti, possono causare una seria ambliopia.



*Resezione del muscolo elevatore per via interna*

b) Ptosi congenite associate ad anomalie della motilità oculo-palpebrale:

- 1) Ptosi con insufficiente attività del muscolo retto superiore.
- 2) Ptosi associate a paralisi congenita del III nervo cranico.
- 3) Sindrome di Marcus Gunn. È una sindrome in cui vi è una associazione di una ptosi al fenomeno di Marcus Gunn. Questo è rappresentato da una sincenesia mandibolo-palpebrale che causa una retrazione rapida della palpebra ptosica qualora si apra la bocca. La patogenesi rimane oscura, ma è probabilmente legata ad una errata innervazione del muscolo elevatore da una parte delle fibre nervose provenienti dal trigemino.
- 4) Ptosi congenite associate a malformazioni facciali o generali.

### **PTOSI ACQUISITE**

Sono rappresentate dalle ptosi neurogene, miogene, aponeurotiche e meccaniche.

#### **Ptosi neurogene**

Possono essere di origine centrale o periferica. Le forme centrali possono essere legate ad una lesione del lobo frontale o temporale, ad una alterazione sopra-nucleare sotto-corticale o ad una alterazione nucleare ed in questi casi le ptosi si accompagnano sovente a paralisi dei muscoli oculomotori. Le ptosi periferiche sono dovute ad una alterazione del III nervo cranico, dalla sua origine peduncolare sino alla porzione intraorbitaria.

L'associazione di altri segni neurologici ci aiuta a capire se siamo di fronte ad un fenomeno peduncolare, ad una sindrome del seno cavernoso, ad una sindrome della fessura sfenoidale o dell'apice dell'orbita e quindi la loro esatta ubicazione topografica.

#### **Ptosi miogene**

Le ptosi miogene comprendono le ptosi senili e le forme legate alle sindromi miopatiche. Le prime costituiscono le forme più frequenti e studi recenti hanno chiaramente dimostrato che in questo tipo di ptosi vi è una involuzione senile delle fibre muscolari sia del muscolo elevatore, sia del muscolo di Muller. Nella maggioranza dei casi si apprezza una deiscenza o una disinserzione della aponeurosi del muscolo elevatore. Le ptosi miopatiche, che sono senz'altro più rare, sono le seguenti:

- Ptosi miasteniche
- Ptosi in corso di miopia mitocondriale
- Ptosi familiare tardiva di Fuchs
- Ptosi in corso di malattia di Steinert
- Ptosi in corso di malattia di Bavedow

#### **Ptosi aponeurotiche**

Sono legate ad un difetto di trasmissione dello stimolo nervoso di un muscolo elevatore normale alla palpebra superiore a causa di una deiscenza o una disinserzione dell'aponeurosi. Possono insorgere su pazienti già predisposti a causa di meccanismi traumatici come contusione orbito-palpebrale o interventi chirurgici sul globo oculare come distacco di retina, cataratta ecc. Questo avveniva soprattutto in passato quando era in



uso esporre il bulbo oculare mediante un punto di trazione sul muscolo retto superiore.

### Ptosi traumatiche

Comprendono tutte quelle ptosi secondarie ad un trauma contusivo o a ferite lacero-contuse della regione orbito-palpebrale.

### Ptosi meccaniche

Sno le ptosi provocate dalla presenza di neoformazioni sulla palpebra che originano dalle varie strutture palpebrali (cute, muscolo orbicolare).

### L'esame del paziente

L'esame del paziente è il primo passo fondamentale per eseguire una corretta diagnosi clinica e quindi poi proporre una esatta correzione chirurgica. L'esame deve essere metodico, in modo da poter raccogliere più dati clinici possibili. L'anamnesi serve per poter capire la natura congenita o acquisita della ptosi in questione e va indagato il modo in cui essa è iniziata (acuta o progressiva), l'evoluzione e la sua variabilità nel tempo. Si deve accertare inoltre la presenza o meno di questo tipo di patologia nell'ambito della famiglia (familiarità)

### Indicazioni operatorie

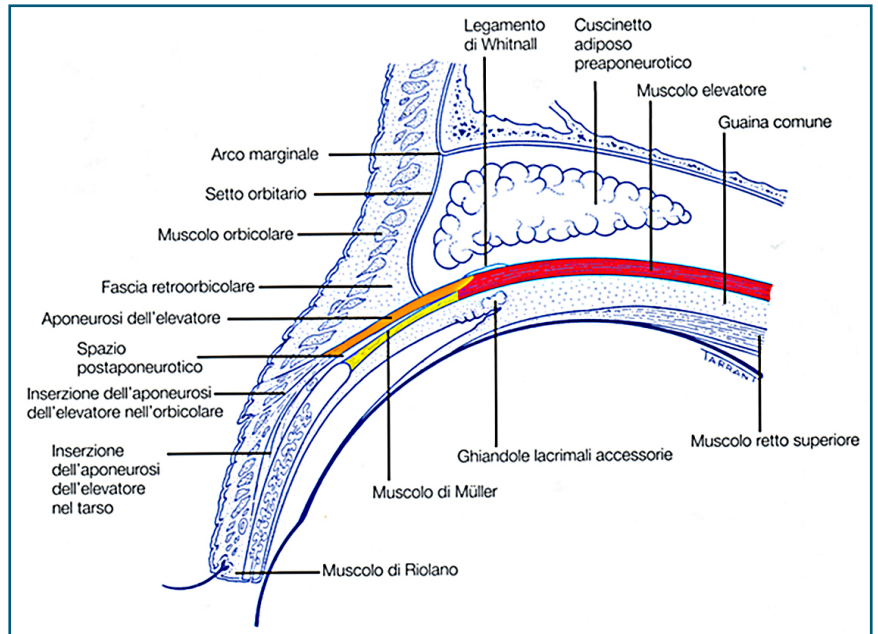
Prima di intraprendere un intervento chirurgico per una ptosi palpebrale, sia congenita che acquisita, è importante conoscere le principali regole per una risolutiva indicazione chirurgica.

### Chi operare?

Le indicazioni possono essere sia di ordine funzionale, quando c'è il rischio di ambliopia in corso di ptosi congenite maggiori e strabismo associato o in corso di gravi sindromi di blefarofimosi, sia estetiche, in corso di ptosi minime o accompagnate da sincinesie.

### Quando operare

Altro quesito molto importante è quando operare il paziente, soprattutto per quanto riguarda le ptosi congenite. La stragrande maggioranza degli Autori consiglia l'intervento verso il 3°-4° anno di età, a parte quei casi in cui vi è un serio rischio di ambliopia e in questo caso l'intervento si impone entro l'anno di età. Nelle ptosi neurogene e post-traumatiche l'esperienza ci insegna di attendere 10-12 mesi prima di intervenire. Infine per le ptosi acquisite l'intervento può essere eseguito



Sezione anatomica della palpebra superiore

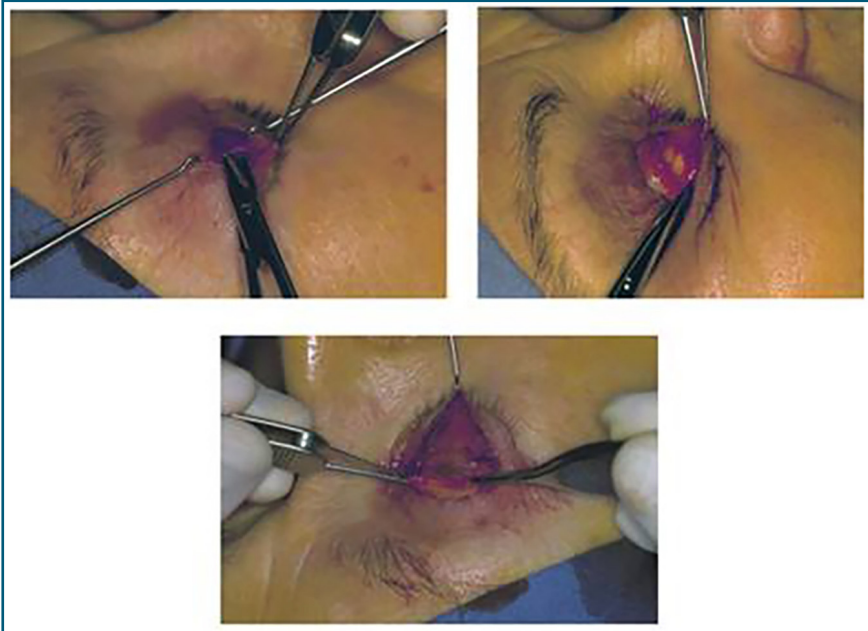
in qualsiasi momento purchè il paziente sia veramente convinto del gesto chirurgico.

### Come operare?

Il primo problema è la scelta corretta del tipo di anestesia. L'anestesia generale è consigliata nei bambini affetti da ptosi congenita o nei pazienti ansiosi che mal sopportano l'intervento in anestesia locale. In tutti gli altri casi è consigliato l'utilizzo di una anestesia locale. Questa infatti ci permette di sfruttare la collaborazione del paziente sveglio per meglio equilibrare le due palpebre e quindi migliorare la loro simmetria. La scelta del tipo di chirurgia dipende soprattutto però dall'attività del muscolo elevatore.

### PTOSI CONGENITE ASSOCIATE AD ALTRE ANOMALIE. SEMEIOLOGIA ED APPROCCIO CHIRURGICO

La chirurgia delle ptosi palpebrali in generale richiede da parte dell'oftalmologo una continua e costante applicazione, ma a volte, considerata la grande variabilità anatomica tra persona e persona, anche un chirurgo esperto può avere delle serie difficoltà nel risolvere alcuni tipi di ptosi. Si riscontrano inoltre, soprattutto in età pediatrica, delle ptosi meno frequenti, ma più complicate che richiedono da parte del medico grande esperienza sia per una corretta diagnosi, sia per un esatto inquadramento chirurgico. La maggior parte dei pazienti in età pediatrica con ptosi palpebrali non presenta di solito disfunzioni della muscolatura estrinseca; tuttavia, nel caso ci sia qualche altro muscolo



*Fase intra operatorio di un intervento in ptosi palpebrale acquisita*

coinvolto, si tratta generalmente del muscolo retto superiore ipsilaterale. Penso, perciò, che sia utile spendere qualche breve cenno in merito alla sindrome di Marcus Gunn e alla sindrome di blefarofimosi, patologie più frequenti di quanto si possa immaginare.

### **Sindrome di Marcus Gunn**

La sindrome di Marcus Gunn è la più frequente sindrome sincinetica nella quale sia presente una ptosi. La sua incidenza va dal 2 al 6% di tutte le ptosi congenite. La causa è da ricercarsi probabilmente in una anomala connessione nervosa a livello del sistema nervoso centrale tra il muscolo elevatore e la porzione pterigoide esterna del V° nervo cranico, che innerva i muscoli della masticazione. Il livello di questa anomalia, se sia essa soprannucleare o intranucleare, è ad oggi ancora sconosciuto.

È, però, interessante poter notare come il fenomeno sia quasi sempre associato all'inspirazione e si osserva una apertura della palpebra ptosica quando il paziente apre la bocca, con una stretta relazione tra le due attività. Solitamente la sindrome è monolaterale e colpisce con più frequenza la parte sinistra.

Difficilmente si riscontra associata ad altre anomalie oculari o sistemiche. La sindrome di Marcus Gunn può manifestarsi in una vastissima gamma di forme cliniche, da casi minimi ad altri molto accentuati ed esteticamente inaccettabili.

### **Sindrome di Blefarofimosi**

La sindrome di blefarofimosi è stata descritta come una anomalia ereditaria a carattere dominante e si presenta

con la classica triade di: ptosi palpebrale della palpebra superiore, telecanfo e fimosi della fessura palpebrale.

Altre anomalie che possono essere associate alla forma classica sono rappresentate da epicanto, riduzione della quantità di cute nella palpebra superiore ed inferiore, ectropion congenito ed appiattimento della regione glabellare. Quest'ultima condizione è presente alla nascita ed è molto rara. La ptosi delle palpebre superiori è generalmente la prima anomalia che balza agli occhi dei genitori e per la quale questi si rivolgono ad uno specialista. In alcuni casi le palpebre sono ipoplastiche con presenza di scarso tessuto muscolare ed una più o meno completa mancanza del tarso: in questi pazienti vi è inoltre una grossa difficoltà nella correzione chirurgica.

### **Anoftalmo congenito**

Esistono bambini che alla nascita presentano un anoftalmo e possono avere gravi anomalie con assenza completa del bulbo oculare oppure presentare un occhio tifico che in molti casi si associa ad una ipoplasia delle palpebre e delle strutture ossee orbitarie. La ptosi è un sintomo associato, ma deve essere riconosciuto e valutato dall'oftalmologo per una successiva chirurgia ricostruttiva. Sono presenti, inoltre, delle varianti in cui vi è una assenza della funzione del muscolo elevatore.

### **Ptosi associate ad amartomi palpebrali**

È compito dell'oftalmologo identificare la presenza di amartomi palpebrali alla nascita in bambini con ptosi. La loro concomitanza, infatti, pone spesso delle problematiche nella risoluzione chirurgica di entrambe le patologie. Le neoformazioni associate più frequenti possono essere: neurofibromatosi, linfangiomi, emangiomi capillari.

## **INDICAZIONI OPERATORIE**

### **Sindrome di Marcus Gunn**

Nella sindrome di Marcus Gunn le indicazioni operatorie di una sospensione al muscolo frontale si hanno soprattutto quando l'attività dell'elevatore è scarsa o nulla e qualora la retrazione palpebrale, conseguente all'apertura della bocca, è di grado medio o elevato. L'approccio consiste nell'eseguire un intervento per via cutanea, a livello della piega palpebrale, sezionando la

totalità del muscolo elevatore per sopprimere l'anomala innervazione con la bocca e successivamente sospendere la palpebra al muscolo frontale sia per mezzo di fascia lata, sia con il riutilizzo del muscolo elevatore sezionato. Alcuni autori hanno proposto di eseguire una sospensione sia della palpebra malata che di quella controlaterale. Tutto ciò con lo scopo di ottenere una migliore simmetria in tutte le posizioni di sguardo.

### Sindrome di Blefarofimosi

In questa tipologia di ptosi è preferibile correggere prima il telecantho ed epicantho mediante una plastica di Mustardè. La sospensione della palpebra al muscolo frontale va proposta allorchè la sindrome di blefarofimosi appartenga alle forme maggiori con una ptosi totale, un'azione del muscolo elevatore pressochè nulla, oppure quando l'apertura palpebrale viene ottenuta con una ipercontrazione del muscolo frontale. La sospensione è altresì consigliata quando sia già stata eseguita una resezione massimale del muscolo elevatore senza un risultato soddisfacente.

### Tecnica chirurgica

Esistono numerosi metodi chirurgici di ancoraggio della bandelletta di fascia lata o materiale sintetico. L'approccio migliore è per via anteriore come per la chirurgia dell'aponeurosi e del muscolo elevatore.

Le varie fasi sono così riassumibili:

- demarcazione dell'incisione cutanea a 8 mm. circa dal bordo libero (generalmente a livello del bordo superiore del tarso);
- incisione cutanea per tutta la lunghezza della palpebra;
- incisione del muscolo orbicolare e dissezione della porzione presettale e pretarsale dello stesso; il tarso è volutamente esposto nella sua porzione superiore;
- sezione del setto orbitario e spostamento del grasso che copre e nasconde il piano muscolare;
- fissazione della bandelletta al bordo superiore del

tarso con tre punti di filo 6/0: un punto centrale a livello del forame pupillare, due punti laterali tangenziali al limbus con un angolo che va dai 10 ai 20 gradi;

- controllo che una trazione esercitata sui due capi della bandelletta permetta di sollevare la palpebra in modo armonico senza anomalie della curvatura; in caso contrario vanno modificate le posizioni delle suture;
- demarcazione delle incisioni cutanee sopracciliari: due laterali appena sopra al sopracciglio ed una centrale 1 cm. circa più in alto delle precedenti e lungo l'asse del forame pupillare;
- le incisioni cutanee devono essere profonde fino ad arrivare al periostio;
- passaggio di una forbice retta attraverso le incisioni sopracciliari laterali verso la palpebra superiore con una tunnelizzazione profonda. Questa manovra può essere guidata dal dito indice posto vicino al bordo sopraorbitario. La bandelletta può essere poi fatta passare con l'aiuto di una pinza emostatica;
- passaggio allo stesso modo dei due capi della bandelletta dalle incisioni sopracciliari laterali a quella più centrale;
- trazione dei due capi, facendo attenzione che il bordo libero palpebrale non subisca delle anomale trazioni;
- riformare la piega palpebrale attraverso punti cutaneo-orbicolari contro il bordo superiore del tarso;
- ancoraggio solido e profondo dei due capi della bandelletta al muscolo frontale con filo non riassorbibile;
- resezione delle porzioni di bandelletta in eccesso e chiusura sia dei piani profondi che di quelli cutanei delle incisioni sopracciliari;
- posizionamento di un filo di trazione nella palpebra inferiore fissato sulla fronte attraverso un cerotto. Questo si esegue per evitare delle malaocclusioni frequenti nei primi giorni dopo l'intervento. ■

## BIBLIOGRAFIA

- Gianni Aimino - Giuseppe Davi - Maurizio Santella *OCULOPLASTIC SURGERY WITH RADIOFREQUENCY Full Image Editions Anno 1998* - Davi G., Uberti P., Vandelli S., Tisbo R., Aimino G., Santella M. "Radio-frequency and conventional surgery in upper lid blepharoplasty". *Atti SOE, Budapest, 1997; pp.329-333.*
- Gianni Aimino - Giuseppe Davi - Maurizio Santella *NEW EDITION OCULOPLASTIC SURGERY WITH RADIOFREQUENCY Full Image Editions Anno 1999* - Davi G., Uberti P., Vandelli S., Tisbo R., Aimino G., Santella M. "Radio-frequency and conventional surgery in upper lid blepharoplasty". *Atti SOE, Budapest, 1997; pp.329-333.*
- Clinton D. McCord, Myron Tanenbaum: "Oculoplastic surgery" Raven Press, 1987
- Dilmann D.R. and Anderson R. L. "Levator myectomy in synkinetic ptosis" *Arch. Ophthalmol., 102:422-423, 1984.*
- Shore S. W. and McCord C.D.: "Anatomic changes in involutional blefaroptosis". *Am. J. Ophthalmol. 93: 619-623, 1984.*
- Anderson R.L. and Gordy D.D. "Aponeurotic defects in congenital ptosis" *Ophthalmology 86:1493-1499, 1979*



# Melanoma dell'uvea: diagnosi, terapia e nuovi indici prognostici



*Paolo Perri\*, Carla Enrica Gallenga*

*Direttore U.O. Oculistica Azienda Ospedaliero-Universitaria Ferrara*

**I**l melanoma uveale è un raro tumore maligno oculare, con un'incidenza del 3-5% di tutti i casi di melanoma negli USA [1]. Tuttavia, risulta essere il tumore intraoculare primario più comune negli adulti. Nonostante un significativo miglioramento dei tassi di controllo locale del tumore dopo il trattamento, che raggiunge il 90% a cinque anni di follow-up, la sopravvivenza non si è modificata nel corso degli ultimi 50 aa [2].

Le metastasi si verificano fino al 50% dei pazienti, meno del 4% rilevabili al momento della diagnosi [3].

Tuttavia molti pazienti possono presentare micro-metastasi clinicamente non rilevabili, pertanto l'attuale tendenza è quella di considerare il melanoma uveale come una malattia sistemica [4]. Una conoscenza più approfondita della genetica molecolare, della biologia cellulare e dell'immunologia ha fornito nuove informazioni sulla patogenesi molecolare di questo raro tumore.

Attualmente, sono in corso importanti sforzi della ricerca per sviluppare efficaci terapie adiuvanti al fine di prevenire o trattare le forme metastatiche, che potrebbero offrire una possibilità di terapia sistemica profilattica o neoadiuvante, come per il melanoma cutaneo. Tuttavia finora, non sono stati dimostrati miglioramenti nella sopravvivenza globale o nella riduzione del rischio metastatico.

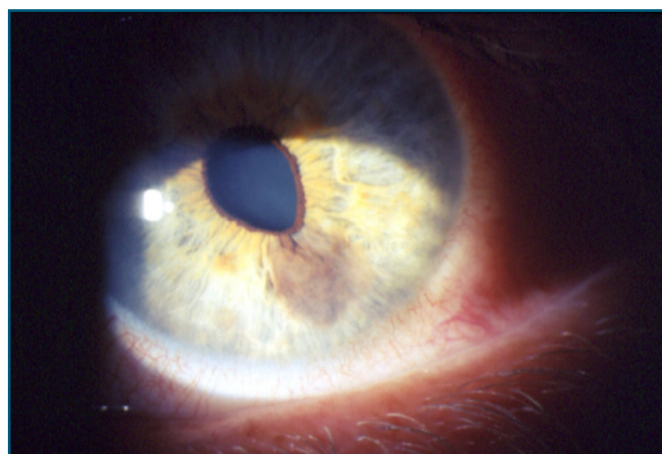
## **Diagnosi clinica e strumentale**

I melanomi uveali si distinguono, in base alla struttura

interessata, in coroideali (90%), del corpo ciliare (6%) e dell'iride (4%) [5].

Tra i fattori predisponenti per lo sviluppo ricordiamo: storia familiare di melanoma della coroide, sindrome del nevo displastico, lo xeroderma pigmentoso e la melanocitosi congenita oculare. Lo sviluppo a partire da una lesione nevica benigna preesistente rimane comunque il percorso eziologico più frequente [6,7], attualmente la stima di possibilità che avvenga la trasformazione maligna di un nevo coroideale è piuttosto bassa (1 ogni 8845) [8].

Il melanoma dell'uvea appare classicamente come una massa cupoliforme color marrone o grigio-ardesia. Il



*Fig. 1 - Lesione pigmentata iridea con caratteristiche di malignità*





Fig. 2 - Melanoma iride-corpo ciliare con estensione extrasclerale

tumore si presenta pigmentato nel 55% dei casi, non pigmentato nel 15% e misto pigmentato/non pigmentato nel 30%.

### Melanoma dell'iride

Solitamente il melanoma dell'iride si sviluppa a partire da lesioni pigmentate preesistenti e benigne. Importanti sono i fattori predittivi che indicano un'elevata possibilità di trasformazione maligna (The ABCDFE Guide) [9]:

- Age young: età inferiore o uguale a 40 anni al momento della presentazione (Indice di rischio 3);
  - Blood: episodio di ipoema (IR 9);
  - Clock hour inferior: sede di presentazione alle ore 4.00 o 9.00 (IR 9)
  - Diffuse configuration: coinvolgimento diffuso della superficie dell'iride (IR 14);
  - Ectropion uveae (IR 4)
  - Feathery margin: margini sfrangiati del nevo (IR 3)
- Elementi clinici di facile individuazione che devono far porre estrema attenzione su nevi precedentemente considerati benigni sono: aumento di dimensioni, modificazione della forma, variazione del colore localizzata o diffusa, una non uniforme midriasi indotta farmacologicamente, comparsa di nuovi focolai pigmentati iridei, tendenza di invadere l'angolo irido-corneale.

Questa neoplasia può provocare corectopia nel 45% dei casi, ectropion uveae nel 24%, ipoema nel 3%, disseminazione nell'angolo della camera anteriore nel 28% e glaucoma secondario nel 35% per infiltrazione delle strutture di drenaggio dell'umor acqueo. Meno frequente è l'estensione in sede extra-oculare.

### Melanoma del corpo ciliare

Il melanoma del corpo ciliare difficilmente si riscontra come entità unica, più di frequente si presenta in associazione ad un melanoma dell'iride o della coroide ed è spesso dovuto alla diffusione locale di tali lesioni

[10]. Solitamente rimane asintomatico fino a che non raggiunge dimensioni estese, in quanto la lesione, nascosta dietro l'iride, si presenta con l'insorgere della sintomatologia. La presenza di vasi sanguigni episclerali prominenti e dilatati (vasi sentinella), che sovrastano la massa intraoculare deve essere considerato un campanello d'allarme. Quando la crescita del tumore supera le pareti oculari, appare come un focus marrone che si estende in sede episclerale.

Segni e sintomi importanti, che possono indicare un melanoma del corpo ciliare e non vanno mai sottovalutati:

- Dolore (dovuto a glaucoma, interessamento del nervo ciliare o iridociclite);
- Riduzione rapida dell'acuità visiva per interessamento del cristallino (per dislocazione, cataratta con opacità settoriali del cristallino in prossimità della lesione; per un possibile distacco di retina);
- Pigmentazione epibulbare/sclerale oppure un vero e proprio nodulo tumorale sottocongiuntivale (dovuto alla disseminazione neoplastica a livello delle arterie ciliari anteriori o all'estrinsecazione della massa);
- Ipertono oculare (dato dalla disseminazione di cellule pigmentate a livello del trabecolato);
- Iridociclite (spesso sono presenti dei precipitati formati da cellule neoplastiche e di Tyndall cellulare);
- Pigmentazione anomala dell'iride (dovuta ad una diffusione anteriore del tumore).

Fra i melanomi dell'uvea è quello che metastatizza a distanza più rapidamente per via ematogena: sia per la crescita lenta e spesso "silenziosa" sia per la sua ricca vascolarizzazione [10].

### Melanoma della Coroide

È il sottotipo dei melanomi uveali che si riscontra più frequentemente. La lesione neoplastica può assumere diverse configurazioni: a cupola (75%), a fungo (20%) o diffusa (5%). La dimensione media al

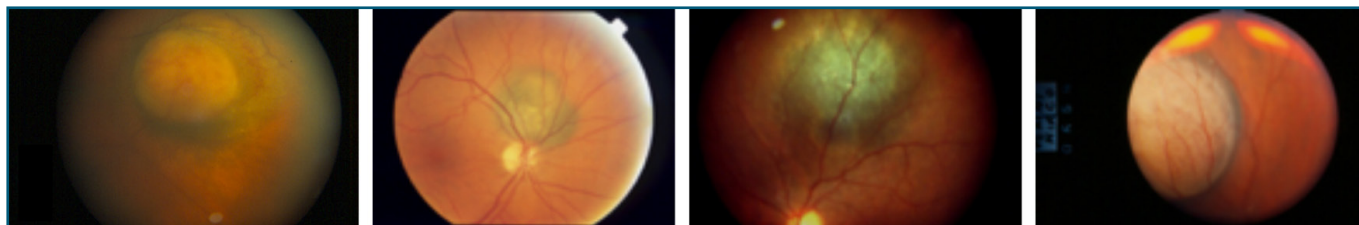


Fig. 3 - Caratteristiche oftalmoscopi dei melanomi della coroide (da sinistra verso destra): forma a fungo, pigmentato in sede parapapillare, cupoliforme pigmentato, cupoliforme amelanotico

momento della diagnosi è di 11,3 mm a livello della base e di 5,5 mm di spessore. Il melanoma della coroide assume la conformazione a fungo, nel momento in cui erode la membrana di Bruch ed ernia nello spazio sub retinico, apparendo con una forma bilobata. Il melanoma diffuso invece presenta una configurazione piatta, a colata di cera.

Clinicamente suddiviso in tre dimensioni basate sullo spessore della massa tumorale: piccolo (da 0 a 3.0 mm), medio (da 3.1 a 8.0 mm) e grande (8.1 mm in su). Al fine di migliorare la velocità di diagnosi del melanoma della coroide, la ricerca di elementi clinici che lo identifichino precocemente e ne permettano una facile distinzione dal nevo coroidale viene riassunta nella frase "To Find Small Ocular Melanoma – Using Helpful Hints Daily" [11]. Questa frase mnemonica racchiude le caratteristiche tipiche di un nevo della coroide che si sta trasformando in melanoma: "Thickness greater than 2mm, subretinal Fluid, Symptoms, Orange pigment, Margin within 3 mm of the disc, Ultrasonographic hollowness, absence of Halo and Drusen absent" [12].

In molti casi il melanoma della coroide è asintomatico e viene scoperto fortuitamente in indagini di routine. Se sono presenti sintomi [13], i più importanti fra questi sono:

- Riduzione del visus (dipende da sede, dimensione del tumore e dal possibile distacco di retina associato);
- Metamorfopsie (lesioni che coinvolgono il polo posteriore);
- Fotopsie (se in sede periferica e se ci sono disturbi vitreali associati);
- Dolore (dovuto ad una flogosi uveale o ad un glaucoma secondario);
- Infiammazione uveale (legata ad una possibile necrosi tumorale);
- Alterazioni campimetriche (presenti nell'85% dei

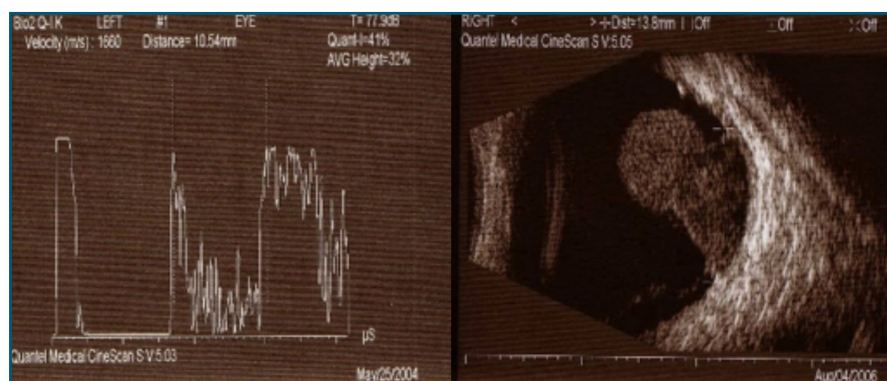


Fig. 4 - Caratteristiche ecografiche in A e B-scan di melanoma coroidale a fungo

casi). Pertanto l'esame oftalmoscopico/biomicroscopico rappresenta il momento più importante nel percorso diagnostico.

L'ecografia oftalmica è un'importante metodica non invasiva che permette di diagnosticare la presenza di neoplasie anche nel caso in cui l'oftalmoscopia non si possa eseguire. Oltre alla conferma della diagnosi, l'ecografia oftalmica offre il maggior numero di informazioni utili sia in funzione della terapia conservativa che in funzione della prognosi. L'ecografia permette la valutazione accurata delle dimensioni del melanoma, di monitorarne la crescita, il follow-up post trattamento, la presenza di lesioni concomitanti ed un'eventuale estensione extrasclerare.

Le indagini ecografiche relative alle patologie neoplastiche intrabulbari vengono eseguite con sonda da 8 MHz non focalizzata per l'A-scan standardizzato, da 10 e 20 MHz per il B-scan a contatto e da 50 MHz per il B-scan ad immersione.

Per la valutazione quantitativa mediante A-scan standardizzato sono necessari spessori stimabili superiori agli 1,8 mm [14]. Nel momento in cui la lesione raggiunge uno spessore superiore ai 3 mm, acquisisce caratteristiche ecografiche tali da permetterne la diagnosi nel 96% dei casi [15].

Con tecnica A-scan standardizzata, le principali caratteristiche acustiche dei melanomi oculari, che derivano

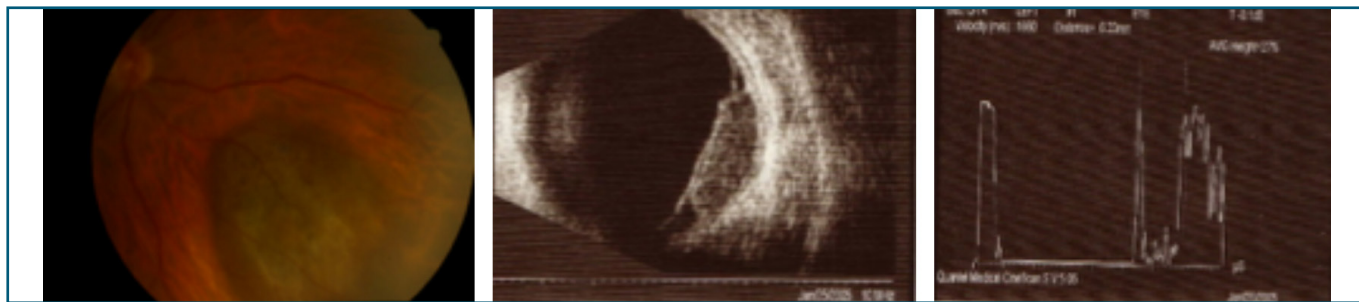


Fig. 5 - L'insieme delle caratteristiche oftalmoscopiche e ultrasonografiche permette di orientare la diagnosi: lesione pigmentata rilevata, solida con aspetto cupoliforme, con bassa riflettività interna, compatibile con melanoma corioideale

dalla loro struttura istologica, sono:

- 1) Eco iniziale massimale, che rappresenta l'interfaccia vitreo-retinica che sovrasta il tumore.
- 2) Consistenza solida (con ecografia cinetica indiretta).
- 3) Struttura interna regolare: l'altezza degli echi deve essere costante per tutta la durata del tracciato patologico, oppure ci dev'essere una diminuzione regolare dell'altezza degli echi dalla superficie del tumore alla base d'impianto.
- 4) Riflettività interna da bassa a media (5-60%): questa caratteristica dipende dalla struttura istologica del tumore costituito da una struttura fortemente coesa di cellule, senza interfacce acustiche da permettere la formazione di echi ad elevata riflettività.
- 5) Vascolarizzazione: visibile sono in melanomi con uno spessore superiore ai 3 mm, visualizzabile come un movimento verticale rapido di alcuni picchi a livello dell'ecogramma (echi sfuocati) per la circolazione sanguigna nei vasi dilatati della neoplasia.
- 6) Eco di chiusura posteriore: eco prodotta dal passaggio fra tessuto neoplastico e corioide infiltrata dalla neoplasia.
- 7) Infiltrazione sclerale: picco sclerale in cui la branca ascendente assume un aspetto dentellato invece che essere unico e a rapida risalita. Se è presente un'estensione extrabulbare si avrà un prolungamento del tracciato tumorale nello spazio retro bulbare.
- 8) Crescita durante i controlli: caratteristica di estrema importanza per la diagnosi di melanoma maligno dell'uvea.

La misurazione delle dimensioni di un melanoma rappresenta una delle applicazioni più importanti della biometria a ultrasuoni. Lo spessore massimale del tumore viene infatti misurato in A-scan da "picco a picco" (la distanza fra l'apice dell'eco di apertura del tumore e l'apice dell'eco sclerale interno).

Le principali caratteristiche morfologiche, evidenziabili con tecnica B-scan sono:

- 1) Presenza di una massa solida.
- 2) La forma: con le classiche conformazioni a cupola o a fungo (pressoché patognomonica), oppure una neoformazione ad aspetto diffuso e con una superficie piatta e irregolare.
- 3) L'attenuazione del suono si presenta a livello grafico come vacuolo acustico. Il vacuolo acustico si forma per assorbimento del suono nell'attraversamento della massa tumorale.
- 4) Escavazione corioideale dovuta all'infiltrazione in senso radiale della corioide.
- 5) La presenza di un distacco retinico sieroso che dai margini della massa si estende in periferia, ulteriore segno ecografico di malignità in B-scan.

Altra importante funzione dell'ecografia B-scan è la misura della base del melanoma. Questi sono dati fondamentali, insieme allo spessore massimale misurato in A-scan, per la pianificazione del trattamento conservativo, la valutazione degli indici di regressione e i successivi follow-up [16].

I dati ottenuti in A e in B-scan devono essere sovrapponibili, al massimo la differenza può essere di 0,5 mm per i tumori di grosse dimensioni e di 0,2-0,3 mm per quelli piccoli.

L'ecografia riveste un ruolo primario nel follow-up dei tumori sottoposti a terapia conservativa sia evidenziando una riduzione dello spessore sia una modifica della struttura interna con aumento della riflettività dovuta a una trasformazione istologica del melanoma trattato. Inoltre è di primaria utilità nell'evidenziare eventuali disseminazioni extra sclerali.

Altri esami specialistici di completamento dell'iter diagnostico sono l'angiografia, l'OCT e l'autofluorescenza del fondo.

La fluorangiografia, per lesioni di un certo spessore, consente di evidenziare i vasi intrinseci del tumore con il segno della "doppia vascolarizzazione". Inoltre nell'ambito della lesione si possono riscontrare gli "hot



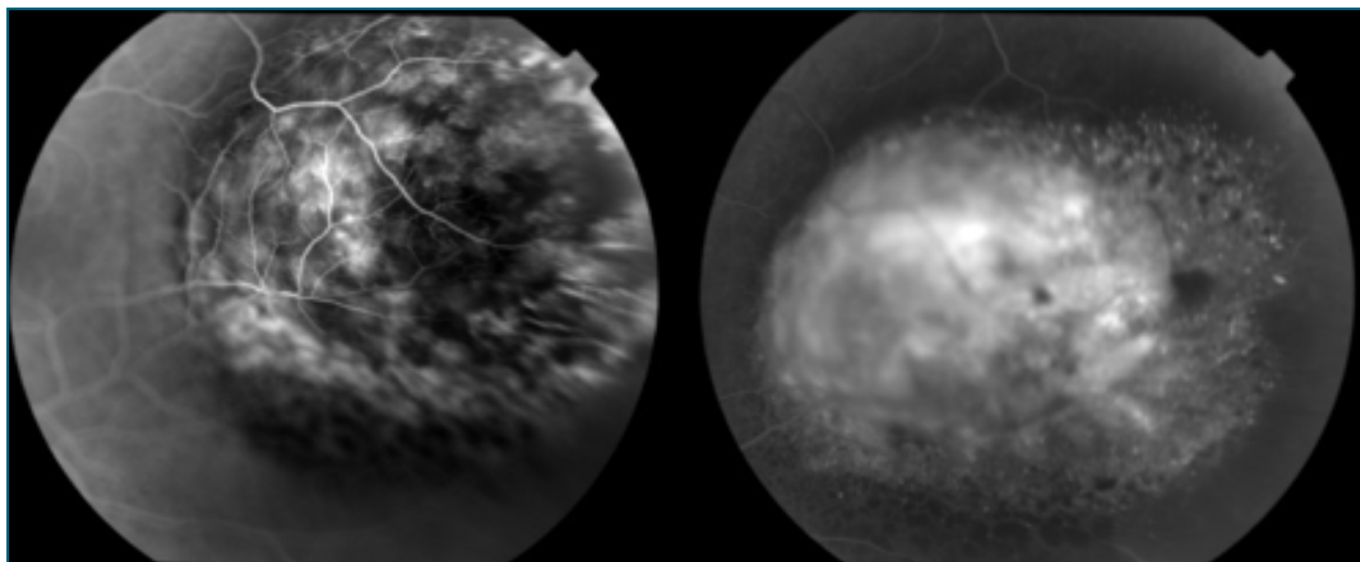


Fig. 6 - Aspetto fluorangiografico: doppia vascolarizzazione e presenza di "hot spots"

spots", corrispondenti a leakage focale di piccoli distacchi dell'epitelio pigmentato. Nelle fasi tardive si verifica la diffusione del colorante in tutta la massa tumorale per il passaggio attraverso i vasi tumorali con alterata permeabilità di parete.

L'angiografia con verde indocianina è una metodica efficace per la visualizzazione coroideale: la maggior penetrazione della luce infrarossa e la minor diffusione del colorante rispetto alla fluorescina rendono questo esame più utile nel visualizzare la vascolarizzazione propria dei tumori coroideali, che si distingue da quella normale per il suo andamento casuale. I melanomi appaiono come aree ipocianescenti che contrastano con l'iperfiorescenza normale della coroide circostante, collegabile sia alla pigmentazione della lesione che alla compressione delle strutture coriocalpillari. È ormai ampiamente dimostrata l'utilità di questa metodica soprattutto nella diagnosi delle lesioni di piccole dimensioni, dove la circolazione intrinseca può risultare meno evidente con la fluorangiografia e soprattutto per la diagnosi differenziale, ad esempio di lesioni amelanotiche rispetto ad emangiomi coroideali (che presentano un caratteristico "wash-out" del colorante nei tempi tardivi dell'esame), di emorragie corioretiniche da degenerazione maculare disciforme, di lesioni disciformi extramaculari e di emorragie associate a macroaneurismi arteriosi [17]. Più limitato è il contributo dell'ICGA nella diagnosi differenziale delle metastasi tumorali rispetto all'ecografia A-scan standardizzata [18].

L'OCT e le immagini ricavate dall'autofluorescenza del fondo oculare hanno un uso un po' limitato nel rivelare le modifiche a carico della coroide, tuttavia, entrambe le tecniche sono non invasive e possono aiutare

nell'identificazione dei sottili cambiamenti nell'epitelio retinico pigmentato, della retina e dell'interfaccia vitreo-retinica. L'OCT consente di visualizzare e quantificare il fluido sottoretinico e di misurare tumori di piccole dimensioni, può essere utile nella rilevazione di depositi sottoretinici, disseminazioni vitreali ed una possibile estensione transeretinica del tumore. Attraverso l'autofluorescenza del fondo può essere evidenziato il pigmento arancione. Inoltre, in uno studio condotto nel 2008 da Shields et al, i melanomi indagati presentavano pattern di ipoautofluorescenza nel 39% dei casi, isoautofluorescenza nel 6% e iperautofluorescenza nel 55%: l'iperautofluorescenza aumentava all'aumentare delle dimensioni del tumore, nei tumori maggiormente pigmentati e in quelli in cui il tumore disgregava il sovrastante epitelio pigmentato. La caratteristica auto fluorescente del melanoma era granulare nel 92% dei casi e non granulare nell'8% [19].

#### FNAB (Fine-Needle Aspiration Biopsy)

In generale il trattamento di malattie neoplastiche maligne necessita di una diagnosi confermata dall'indagine microscopica del tessuto tumorale. Tuttavia, per il trattamento delle neoplasie intraoculari solitamente la scelta terapeutica si basa sull'esame clinico corredato dalle indagini diagnostiche non invasive già descritte. Solitamente il quadro clinico combinato alle indagini ausiliarie (ecografia, transilluminazione, fluorangiografia, angiografia al verde di indocianina, imaging radiologico) sono sufficienti a formulare la diagnosi; tuttavia tutte queste metodiche, presentano limitazioni e possono dare luogo a falsi positivi o negativi. L'utilizzo limitato di tale tecnica diagnostica è causato dal rischio



di disseminazione di cellule maligne e dalle possibili complicanze, va pertanto riservata a casi selezionati nei quali la diagnosi risulta incerta e la terapia può essere influenzata dai risultati citologici [20].

Le indicazioni alla biopsia in generale sono:

- presenza di una massa amelanocitica in cui la diagnosi differenziale comprende melanoma amelanotico, carcinoma metastatico, linfoma, leucemia o processo infiammatorio, infezioni opportunistiche (pz immunocompromessi);
- presenza di una lesione iridea (diagnosi differenziale nevo diffuso/melanoma diffuso);
- se il paziente rifiuta il trattamento fino a quando la natura maligna della lesione non venga confermata con certezza;
- nel caso in cui venga documentata un'eventuale crescita della massa in seguito al trattamento;
- bambini con leucocoria, con scarsa possibilità che sia un retinoblastoma.

La procedura viene eseguita in anestesia locale, si utilizza un ago 23/25 gauge connesso ad una siringa da 10 ml tramite un tubo di polietilene. Si può procedere con un approccio transvitale via pars-plana con l'ausilio dell'oftalmoscopia indiretta come guida per l'ago per le lesioni del segmento posteriore prive di un significativo distacco di retina sovrastante, nel caso invece di lesioni coroideali posteriori associate ad un distacco retinico sovrastante è consigliabile un approccio equatoriale attraverso lo spazio sottoretinico. In entrambi i casi viene generalmente prelevato materiale sufficiente per l'analisi citologica e i successivi studi immunoistochimici. L'accuratezza diagnostica nel differenziare le lesioni maligne da quelle benigne circa del 98%. Le complicanze sono piuttosto rare, ma si può frequentemente verificare un'emorragia retinica o vitreale localizzata a livello del punto in cui è stata eseguita la biopsia. La recidiva tumorale è rarissima.

### Citogenetica

Nonostante i progressi ottenuti nella diagnosi precoce anche di piccole lesioni e i recenti miglioramenti nel trattamento, i melanomi uveali rimangono una malattia potenzialmente letale, con un tasso metastatico del 50% e un tasso di mortalità del 31% a cinque anni, che aumenta progressivamente al 52% a 35 anni [21]. L'analisi genetica risulta dunque utile nella previsione del rischio metastatico, nella gestione e nel follow-up dei pazienti con questa neoplasia. Le anomalie citogenetiche che coinvolgono lo sviluppo del melanoma uveale comprendono alterazioni dei cromosomi 1, 3, 6 e 8.

La monosomia del cromosoma 3 è l'aberrazione cariotipica più frequente (50-60% dei casi) ed è associata a una prognosi sfavorevole, a causa di una forte relazione con caratteristiche tumorali maligne e fattori istopatologici, quali: l'istotipo (epitelioide), la presenza di anse microvascolari chiuse, il coinvolgimento del corpo ciliare, il diametro della base tumorale maggiore, il maggior spessore della lesione e la morte per metastasi. La perdita del cromosoma 3 inoltre è correlata a una riduzione significativa della sopravvivenza libera da metastasi [22]. Si accompagna spesso a un'amplificazione del braccio lungo del cromosoma 8 (8q), che porta a un rischio più elevato di metastasi, nonché a un tasso di mortalità correlata al melanoma del 71% a 10 anni [23].

Inoltre, è stato dimostrato che esiste una frequente associazione tra mutazioni somatiche del gene soppressore tumorale BAP1 (3p21.1) e il singolo allele nel cromosoma 3, in caso di monosomia.

Altre anomalie meno frequenti rilevate nel melanoma uveale sono:

- la perdita del cromosoma 1p, osservata in associazione con la monosomia 3;
- il guadagno del cromosoma 6, che risulta essere l'unica alterazione citogenetica "protettiva" associata a buona prognosi e malattia non metastatica [24]. Un recente studio ha dimostrato che l'amplificazione del CNKSR 3 (membro 3 del CNKSR - connector enhancer of kinase suppressor of RAS), mappato sul cromosoma 6q25.2, prolunga la sopravvivenza libera da metastasi in un gruppo di melanomi uveali con monosomia del cromosoma 3 [25].

### Mutazioni genetiche e test genetici prognostici

Diversi studi hanno identificato i geni coinvolti nello sviluppo del melanoma uveale e hanno evidenziato come questa neoplasia sia caratterizzata da un numero limitato di mutazioni ricorrenti del gene [26] (Tabella 1).

### Test genetici prognostici

Prescher et al [28] per primi dimostrarono la correlazione tra le alterazioni citogenetiche e la prognosi nel melanoma uveale, in particolare in relazione alla monosomia del cromosoma 3 come predittore di sopravvivenza libera da metastasi.

Da allora sono stati sviluppati numerosi altri metodi prognostici, classificazioni e test: l'ibridazione in fluorescenza in situ (FISH), l'analisi di instabilità dei microsatelliti (MSA), l'amplificazione legata-dipendente multipla della sonda (MLPA - multiplex ligation-dependent probe amplification), il polimorfismo a singolo nucleotide (SNP - single nucleotide

**TABELLA 1 - PRINCIPALI ALTERAZIONI GENETICHE NEL MELANOMA DELL'UVEA**

<b>Mutazione genetica</b>	<b>Funzione</b>	<b>Alterazione</b>
GNAQ/GNA11	Responsabile della trasduzione del segnale extracellulare e dell'attivazione delle vie intracellulari	1% di pazienti (principale fattore di cancerogenesi). Le mutazioni GNAQ/GNA11 si escludono a vicenda. Le mutazioni in GNAQ hanno una prevalenza del 42,2%, mentre in GNA11 è del 32,6%. Le mutazioni GNAQ/GNA11 attivano MEK e l'oncoproteina YAP
CYSLTR2	Coinvolto nella segnalazione mediata dai leucotrieni nell'infiammazione e nella fibrosi	Sostituzione Leu129Gln fondata solo in pazienti privi di mutazioni in GNAQ, GNA11 e PLCB4; prevede l'attivazione della subunità Gαq
PLCB4	Agisce nel metabolismo dei lipidi, dell'inositolo e del cancro	Le mutazioni PLCB4 p.D630Y si escludono a vicenda con mutazioni dei geni GNA11 e GNAQ
BAP1	Ubiquitina nucleare Enzima carbossil-terminale idrolasi con attività deubiquitinasi	22% nelle forme familiari (associata all'insorgenza precoce di melanoma uveale). Le mutazioni di BAP1 causano la perdita dell'espressione e della funzionalità della proteina e modificazioni del fenotipo cellulare. La deplezione di BAP1 aumenta la trasmigrazione cellulare.
SF3B1	Coinvolto nello splicing dell'mRNA	15% -19% dei casi. La mutazione al codone 625 del gene SF3B1 è associata allo sviluppo del tumore. Provoca alterazioni nello splicing e modifica il processo di trascrizione. Si escludono a vicenda le mutazioni di BAP1; sono associate ad aldipomia del cromosoma 3, buona prognosi e basso potenziale metastatico
EIF1AX	Stimola il trasferimento di Metionina al tRNAi nella subunità ribosomiale	8% -18,9% dei casi delle forme primarie, generalmente mutazioni missenso. È stato suggerito che un processo di traduzione anormale potrebbe essere responsabile di un vantaggio selettivo clonale nelle cellule che presentano questa alterazione
TERT	Subunità catalitica della telomerasi	Circa l'1% Le mutazioni del promotore TERT portano all'immortalizzazione delle cellule somatiche. Spesso associato ad alterazione del gene GNA11.
GNAQ (subunità alfa-q della proteina G), GNA11 (subunità alfa-11 della proteina G), CYSLTR2 (cysteinyl leukotriene receptor 2), PLCB4 (fosfolipasi C, β4), BAP1 (BRCA1-associated protein 1), SF3B1 (splicing factor 3B subunit 1), SRSF2 (serine and arginine rich splicing factor 2), EIF1AX (X-linked eukaryotic translation initiation factor 1A) e TERT (telomerase reverse transcriptase) [27]		

polymorphism) e il profilo di espressione genica (GEP) [29]. Ricordiamo solo la tecnica basata sul profiling di espressione genica (GEP), che valuta l'espressione dell'RNA messaggero (mRNA) di diversi geni, e che ha permesso di stratificare il melanoma uveale in due gruppi prognostici: tumore di classe 1, caratterizzato da un guadagno del cromosoma 6p, con basso rischio di metastasi e un tasso di sopravvivenza a otto anni del 95%; tumore di classe 2, caratterizzato da perdita del cromosoma 3 e guadagno del cromosoma 8q, con alto

rischio di metastasi e un tasso di sopravvivenza a otto anni del 31%. Un ulteriore suddivisione dei tumori di classe 1 nei sottogruppi 1A e 1B ha consentito di stratificare il rischio metastatico a 5 anni rispettivamente nel 2% e 21%. Mentre i tumori di classe 2 sono stati suddivisi nei sottogruppi 2A e 2B, quest'ultimo caratterizzato da una perdita del cromosoma 8p con comportamento più aggressivo e sviluppo precoce di malattia metastatica [30].

Un nuovo biomarker indipendente per la previsione



Fig. 7 - Identificazione intraoperatoria della lesione tramite transilluminazione; posizionamento della placca radioattiva; controllo ecografico del corretto posizionamento della placca

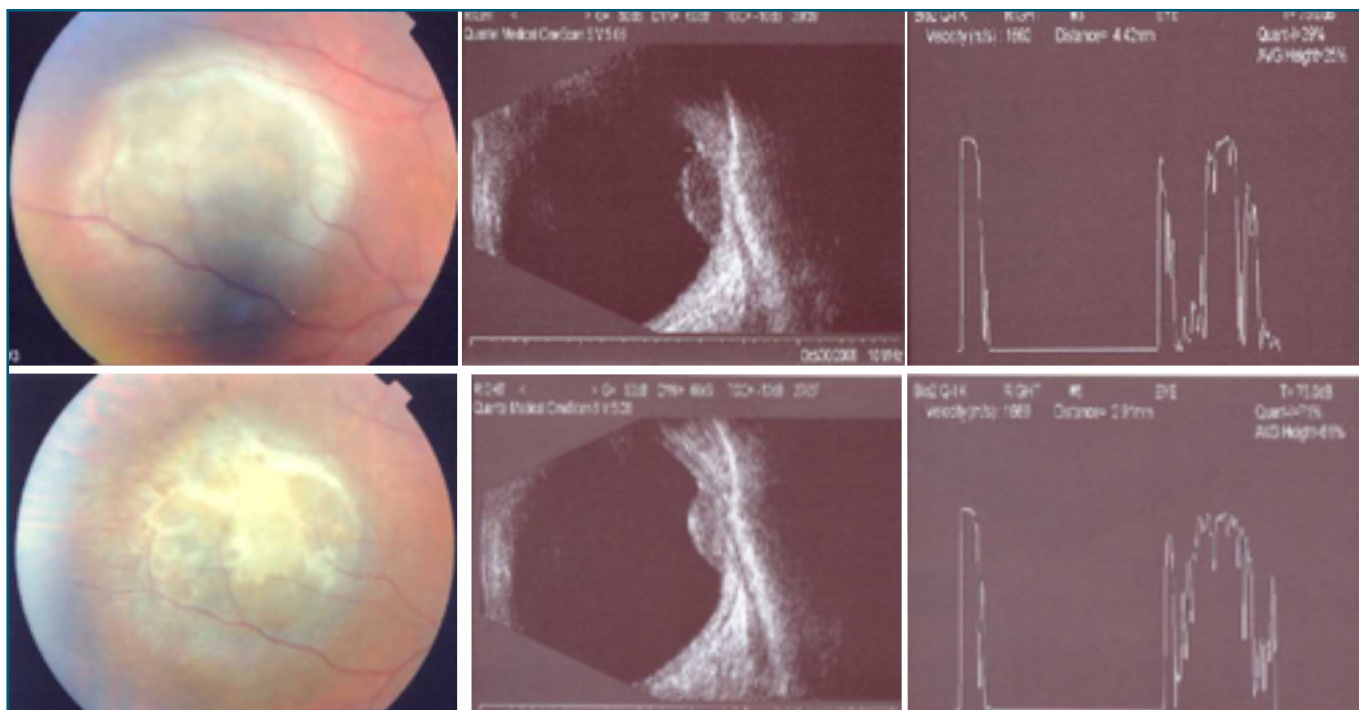


Fig. 8 - Caratteristiche oftalmoscopiche e ecografiche pre- e post-trattamento di un melanoma coroideale. In alto: lesione cupoliforme poco pigmentata, con bassa riflettività interna.

In basso: indici di regressione dopo trattamento brachiterapico: modificazione dell'aspetto oftalmoscopico con presenza di aree atrofiche intralesionali, aumento dell'ecogenicità e della riflettività interna, riduzione dello spessore massimale misurato in A-scan

del rischio metastatico è stato recentemente identificato nell'antigene PRAME (antigene preferibilmente espresso nel melanoma). La presenza di questo antigene (PRAME+) è risultata statisticamente associata a un diametro del tumore maggiore. Questo implica che è necessaria una crescita avanzata per attivare la trascrizione di questo antigene. Per quanto riguarda l'alterazione cromosomica, i tumori PRAME+ sono risultati associati a perdita di 6p, perdita di 6q e guadagno di 8p sia nei tumori di classe 1 che di classe 2, mentre la perdita di 8p era associata allo stato di PRAME+ solo nei tumori di classe 2. Mentre la monosomia 3 non è stata riscontrata in nessuna delle due classi tumorali. Queste caratteristiche pertanto conferiscono all'analisi

del PRAME un valore prognostico che, insieme agli altri test può contribuire a migliorare l'accuratezza prognostica, la pianificazione del follow-up e l'identificazione di nuovi obiettivi terapeutici [31].

#### Attuali opzioni terapeutiche per i tumori primari

La gestione del melanoma coroideale dipende dalle sue dimensioni, dalla posizione e dall'estensione del tumore, dal coinvolgimento sistemico e dall'acuità visiva alla diagnosi. Si può suddividere in trattamento conservativo (compresi radiazioni, terapia laser o chirurgia) o demolitivo (enucleazione). Attualmente, l'approccio con brachiterapia o con irradiazione con fascio di protoni, è il metodo di trattamento più comunemente usato,

essendo stata dimostrata la medesima percentuale di sopravvivenza rispetto all'enucleazione [32].

Lo scopo della brachiterapia episclerale è di emettere radiazioni utilizzando degli applicatori (placche) rivestiti di argento, sagomati in forme e diametri diversi e contenenti una sorgente radioattiva [33]. Tra i radionuclidi utilizzati, il rutenio-106 (106Ru), introdotto nell'oncologia oculare da Lommatsch negli anni '70, è un emettitore di radiazioni beta, adatto per lesioni circoscritte di piccole dimensioni, poiché i raggi beta hanno un intervallo limitato. Viene utilizzato per il trattamento di lesioni fino a 5 mm di spessore [34]. Le placche di iodio (125I), invece, emettono radiazioni gamma e vengono utilizzate per trattare i tumori con spessore fino a 10 mm. Tuttavia, queste placche hanno lo svantaggio di erogare grandi dosi di radiazioni anche a strutture oculari sane [35].

La terapia con fasci di protoni utilizza queste particelle subatomiche quali sorgenti di radiazioni ionizzanti. L'acceleratore lineare o le sorgenti radioattive fisse possono creare più fasci di protoni, diretti in modo da convergere nella lesione indipendentemente dalle sue dimensioni, dalla forma o dalla posizione. La dose totale della radiazione erogata (da 53 a 70 Gy) viene di solito somministrata da 4 a 10 frazioni giornaliere, per massimizzare l'indice terapeutico del trattamento. La radioterapia con raggi protonici può essere utilizzata per tutti i tipi di melanomi uveali. Nei tumori coroidali, di solito viene somministrato con margini di sicurezza di 2,0–2,5 mm. Invece a causa della tendenza alla crescita i tumori dell'iride, anteriori e di grandi dimensioni richiedono un margine di sicurezza più ampio, che si sviluppa circonferenzialmente lungo il corpo ciliare. Anche quando è possibile utilizzare la radioterapia a placche, può essere comunque preferibile la radioterapia con fascio di protoni poiché riduce le possibilità di danni collaterali ai tessuti circostanti [36]. Questa opinione tuttavia contrasta con l'esperienza del controllo incrociato tra i due trattamenti che vede nella neuroretinite attinica da protoni un effetto collaterale altamente invalidante sulla funzione; la catarattogenesi inoltre si associa alla flogosi subclinica che la neuroretinite induce. E bisogna considerare anche che le attrezzature per il trattamento con fascio di protoni sono disponibili solo in centri altamente specializzati (Catania, Pavia, Nizza, Losanna ecc ecc).

Sebbene, con la chirurgia o la radioterapia, si possano ottenere eccellenti livelli di controllo locale della malattia, circa il 50% dei pazienti con melanoma uveale svilupperà una forma metastatica entro 15 anni dalla diagnosi iniziale [1, 37]. Data la vascolarizzazione unica dell'occhio e la distinta biologia di questo tumore,

il sito di predilezione per la diffusione metastatica è il fegato [1, 38]. Nonostante i recenti progressi nella comprensione delle caratteristiche molecolari abbiano contribuito a determinare quali sottotipi hanno maggiori probabilità di progredire, nessuna terapia ha dimostrato di migliorare la sopravvivenza globale del melanoma uveale in contesti adiuvanti o metastatici [39]. La crescente conoscenza delle caratteristiche molecolari del melanoma uveale ha portato allo sviluppo di nuovi approcci terapeutici e recentemente la ricerca si è concentrata sullo sviluppo e la sperimentazione di terapie sistemiche mirate.

In particolare sono stati sviluppati nuovi approcci terapeutici per le forme metastatiche, che comprendono: chemioterapia sistemica; trattamenti epatici specifici (perfusione epatica isolata a cielo aperto o percutanea, chemioterapia intra-arteriosa epatica con embolizzazione o chemioembolizzazione); terapie target (anticorpi monoclonali diretti contro specifici target molecolari); immunoterapie (inibizione dei checkpoint, anti-CTLA4, anti-PD1, singolarmente o in combinazione tra loro, approcci epigenetici). Per una trattazione più approfondita si rimanda al lavoro di Violanti et al. [27].

## Conclusioni

Il melanoma uveale è dunque un tumore oculare raro ma aggressivo. Nonostante i grandi progressi ormai ottenuti nella gestione clinica, la terapia richiede nuovi approcci specifici. Pertanto, sono necessarie ulteriori indagini volte a identificare nuove strategie terapeutiche, che porteranno a risultati migliori per i pazienti. A tal fine, una combinazione di diversi approcci terapeutici sembra aprire nuove strade nella gestione clinica di questa patologia. Future indagini dovrebbero essere indirizzate a comprendere meglio il ruolo dei diversi geni coinvolti e dell'alterazione dei pathways molecolari nell'insorgenza e nella progressione della malattia. La scoperta di nuovi target terapeutici potrà consentire il miglioramento del trattamento di questa patologia. ■



## BIBLIOGRAFIA

1. Singh, A.D.; Turell, M.E.; Topham, A.K. Uveal melanoma: Trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology* 2011, 118, 1881–1885
2. Virgili, G.; Gatta, G.; Ciccolallo, L.; Capocaccia, R.; Biggeri, A.; Crocetti, E.; Lutz, J.M.; Paci, E. Survival in patients with uveal melanoma in Europe. *Arch. Ophthalmol.* 2008, 128, 1413–1418.
3. Diener-West, M.; Reynolds, S.M.; Agugliaro, D.J.; Caldwell, R.; Cumming, K.; Earle, J.D.; Green, D.L.; Hawkins, B.S.; Hayman, J.; Jaiyesimi, I.; et al. Screening for Metastasis From Choroidal Melanoma: The Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report 23. *J. Clin. Oncol.* 2004, 22, 2438–2444.
4. Buder, K.; Gesierich, A.; Gelbrich, G.; Goebeler, M. Systemic treatment of metastatic uveal melanoma: Review of literature and future perspectives. *Cancer Med.* 2013, 2, 674–686.
5. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Mashayekhi A, Shields J a. Clinical Spectrum and Prognosis of Uveal Melanoma Based on Age At Presentation in 8,033 Cases. *Retina.* 2012;32:1363-1372. doi:10.1097/IAE.0b013e31824d09a8.
6. Zimmerman Lorenz E. YM. Histogenesis of Malignant Melanomas of the Uvea II. Relationship of Uveal Nevi to Malignant Melanomas. *Arch Ophthalmol.* 1966;76(6):784. doi:10.1001/archophth.1966.03850010786004.
7. Rossi A. CLINICA DEI TUMORI DELL'OCCHIO E DELL'ORBITA. In: Società Oftalmologica Italiana, Relazione Al LXI Congresso; 1981.
8. Singh AD, Kalyani P, Topham A. Estimating the risk of malignant transformation of a choroidal nevus. *Ophthalmology.* 2005;112(10):1784-1789. doi:10.1016/j.ophtha.2005.06.011.
9. Shields CL, Kaliki S, Hutchinson A, et al. Iris nevus growth into melanoma: Analysis of 1611 consecutive eyes: The ABCDEF guide. *Ophthalmology.* 2013;120(4):766-772. doi:10.1016/j.ophtha.2012.09.042.
10. Costache M, Patrascu OM, Adrian D, et al. Ciliary Body Melanoma – A Particularly Rare Type of Ocular Tumor. Case Report and General Considerations. *Maedica-A J Clin Med.* 2013;8(4):360-364.
11. Shields CL, Kels JG, Shields JA. Melanoma of the eye: Revealing hidden secrets, one at a time. *Clin Dermatol.* 2015;33(2):183-196. doi:10.1016/j.clindermatol.2014.10.010.
12. Shields CL. Choroidal Nevus Transformation Into Melanoma. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(8):981-987. doi:10.1097/IEB.0b013e3181d5dbe0.
13. Gallenga P, Mazzeo V. Semeiotica dei tumori melanici della corioide. *Arch Rass It Ottal.* 1974;IV:3-28.
14. Perri P, Mazzeo V, Ravalli L, Chiarelli M, Monari P. The role of echography in small-sized melanomas. In: Till P, ed. *Ophthalmic Echography 13: Proceedings of the 13th SIDUO Congress, Vienna, Austria, 1990.* Dordrecht: Springer Netherlands; 1993:251-256. doi:10.1007/978-94-011-1846-0\_23.
15. Ossoinig K.C. (1978) The Role of Clinical Echography in Modern Diagnosis of Periorbital and Orbital Lesions. In: *The Orbital Centre of the Amsterdam University Eye Hospital, The Netherlands Ophthalmic Research Institute, The Netherlands Ophthalmological Society, The New York Eye and Ear Infirmary (eds) Proceedings of the 3rd International Symposium on Orbital Disorders Amsterdam, September 5–7, 1977.* Springer, Dordrecht. doi.org/10.1007/978-94-009-9978-7\_95
16. Mazzeo V. *Ecografia dell'apparato oculare. Testo-atlante.* Fogliazza Ed. 1987. ISBN: 8885904084
17. Piccolino F, Polizzi A, Ravazzoni L, Mosci C, Squarcia S, Massimo N. et al. *Monografia sul melanoma maligno dell'uvea.* 2015;(March).
18. Perri P, Chiarelli M, Monari P, Ravalli L, Mazzeo V. Choroidal metastases. Echographic experience from 42 patients. *Acta Ophthalmol.* 1992;70(204 S):96-98. doi:10.1111/j.1755-3768.1992.tb04937.x.
19. Shields CL, Bianciotto C, Pirondini C, Materin M a, Harmon S a, Shields J a. Autofluorescence of choroidal melanoma in 51 cases. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(5):617-622. doi:10.1136/bjo.2007.130286.
20. Shields J, Shields CL, Diagnostic approaches to intraocular tumors. Fine needle aspiration biopsy. In: Shields JA, Schields CL. *Intraocular tumors. A text and atlas.* Philadelphia: Saunders, 20-22, 1992
21. Berus, T.; Halon, A.; Markiewicz, A.; Orłowska-Heitzman, J.; Romanowska-Dixon, B.; Donizy, P. Clinical, Histopathological and Cytogenetic Prognosticators in Uveal Melanoma—A Comprehensive Review. *Anticancer Res.* 2017, 37, 6541–6549.
22. Van Beek, J.G.M.; Koopmans, A.E.; Vaarwater, J.; de Rooi, J.J.; Paridaens, D.; Naus, N.C.; de Klein, A.; Verdijk, R.M.; Kiliç, E. The prognostic value of extraocular extension in relation to monosomy 3 and gain of chromosome 8q in uveal melanoma. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014, 55, 1284–1291.
23. Damato, B.; Dopierala, J.A.; Coupland, S.E. Genotypic profiling of 452 choroidal melanomas with multiplex ligation-dependent probe amplification. *Clin. Cancer Res.* 2010, 16, 6083–6092.
24. Damato, B.; Dopierala, J.; Klaasen, A.; van Dijk, M.; Sibbring, J.; Coupland, S.E. Multiplex ligation-dependent probe amplification of uveal melanoma: Correlation with metastatic death. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009, 50, 3048–3055.
25. Lake, S.L.; Damato, B.E.; Kalirai, H.; Dodson, A.R.; Taktak, A.F.G.; Lloyd, B.H.; Coupland, S.E. Single nucleotide polymorphism array analysis of uveal melanomas reveals that amplification of CNKSR3 is correlated with improved patient survival. *Am. J. Pathol.* 2013, 182, 678–687.
26. Park, J.J.; Diefenbach, R.J.; Joshua, A.M.; Kefford, R.F.; Carlino, M.S.; Rizos, H. Oncogenic signaling in uveal melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2018, 31, 661–672.
27. Violanti S.S., Bononi I., Gallenga C.E., Martini F., Tognon M., Perri P. *New Insights into Molecular Oncogenesis and Therapy of Uveal Melanoma.* *Cancers.* 2019; 11:694. doi: 10.3390/cancers11050694.
28. Prescher, G.; Bornfeld, N.; Horsthemke, B.; Becher, R. Chromosomal aberrations defining uveal melanoma of poor prognosis. *Lancet* 1992, 339, 691–692.
29. Seider, M.I.; Mruthyunjaya, P. Molecular prognostics for uveal melanoma. *Retina* 2018, 38, 211–219.

## BIBLIOGRAFIA

30. Field, M.G.; Harbour, J.W. Recent developments in prognostic and predictive testing in uveal melanoma. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2014, 25, 234–239.
31. Field, M.G.; Durante, M.A.; Decatur, C.L.; Tarlan, B.; Oelschlager, K.M.; Stone, J.F.; Kuznetsov, J.; Bowcock, A.M.; Kurtenbach, S.; Harbour, J.W. Epigenetic reprogramming and aberrant expression of PRAME are associated with increased metastatic risk in Class 1 and Class 2 uveal melanomas. *Oncotarget* 2016, 7, 59209–59219.
32. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS Randomized Trial of Iodine 125 Brachytherapy for Choroidal Melanoma. *Arch. Ophthalmol.* 2006, 124, 1684.
33. American Brachytherapy Society—Ophthalmic Oncology Task Force. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. *Brachytherapy.* 2014, 13, 1–14.
34. Perri, P.; Fiorica, F.; D'Angelo, S.; Lamberti, G.; Parmeggiani, F.; Martini, A.; Carpenteri, F.; Colosimo, C.; Micucci, M.; Perazzini, L.; et al. Ruthenium-106 eye plaque brachytherapy in the conservative treatment of uveal melanoma: A mono-institutional experience. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2012, 16, 1919–1924.
35. Takiar, V.; Voong, K.R.; Gombos, D.S.; Mourtada, F.; Rechner, L.A.; Lawyer, A.A.; Morrison, W.H.; Garden, A.S.; Beadle, B.M. A choice of radionuclide: Comparative outcomes and toxicity of ruthenium-106 and iodine-125 in the definitive treatment of uveal melanoma. *Pract. Radiat. Oncol.* 2015, 5, e169–e176.
36. Damato, B.; Kacperek, A.; Errington, D.; Heimann, H. Ocular Oncology Update Proton beam radiotherapy of uveal melanoma. *Saudi J. Ophthalmol.* 2013, 27, 151–157.
37. Carvajal, R.D.; Schwartz, G.K.; Tezel, T.; Marr, B.; Francis, J.H.; Nathan, P.D. Metastatic disease from uveal melanoma: Treatment options and future prospects. *Br. J. Ophthalmol.* 2017, 101, 38–44.
38. Nichols, E.E.; Richmond, A.; Daniels, A.B. Tumor Characteristics, Genetics, Management and the Risk of Metastasis in Uveal Melanoma. *Semin. Ophthalmol.* 2016, 31, 304–309.
39. Onken, M.D.; Worley, L.A.; Char, D.H.; Augsburger, J.J.; Correa, Z.M.; Nudleman, E.; Aaberg, T.M.; Altaweel, M.M.; Bardenstein, D.S.; Finger, P.T.; et al. Collaborative Ocular Oncology Group Report Number 1: Prospective Validation of a Multi-Gene Prognostic Assay in Uveal Melanoma. *Ophthalmology* 2012, 119, 1596–1603.

# Biomeccanica nello screening del glaucoma



Nicola Simini

Libero Professionista Oftalmologo

**Abstract:** Il presente studio indaga le modificazioni della anatomia dell'occhio sotto la spinta della pressione endoculare *border line*, con delle ricadute utili nella delicata fase di screening della malattia, dove spesso i dati morfologici e funzionali sono incongruenti, raccolti da operatori e strumenti differenti e richiedenti una sintesi diagnostica di frequente ardua. La variazione contemporanea di curvatures, spazi e volumi a livello delle strutture oculari consente di individuare nella profondità della camera anteriore e nella elevazione corneale posteriore degli elementi correlabili al rischio di danno perimetrico, rientrando tra gli elementi decisionali nella prima linea di diagnosi.

**Keywords and abbreviations:** Biomeccanica, Screening glaucoma, Indice di Pearson, Correlazione, Elevazione posteriore, cup volume, Odds ratio. RK (Radial Keratotomy), PIO (Pressione IntraOculare), OCTA (Optical o Ocular Coherence Tomography Angiography), LAF (Lampada a Fessura), GSU (GrayScale Units), ACD (Anterior Chamber Depth), GAC (Acute Angle Closure Glaucoma), SS-OCT (Swept-Source Optical Coherence Tomography), EDI-OCT (Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography), GLI (Glaucoma Likelihood Index).

Lo scopo di questo studio è di indagare le modificazioni della anatomia dell'occhio sotto la spinta della pressione endoculare. Le ricadute utili di tale indagine sono impiegabili nella delicata fase di screening della malattia, dove spesso i dati morfologici e funzionali sono incongruenti, raccolti da operatori e strumenti differenti e richiedenti una sintesi diagnostica di frequente ardua. Inoltre ancora oggi non si conoscono con certezza gli intimi meccanismi di genesi del danno ai diversi livelli di tono endoculare testati e quindi se e come modulare l'intervento terapeutico sulle reali esigenze del paziente e non solo sulla base di modificazioni parametriche.

L'input di partenza è la comune osservazione di come si modifichi la curvatura della cornea quando la sua isteresi viene profondamente modificata dalla cheratotomia radiale, una modifica della elasticità e della resistenza in seguito alla esecuzione delle incisioni, che era alla base stessa di tale tecnica ormai abbandonata (Fig. 1).

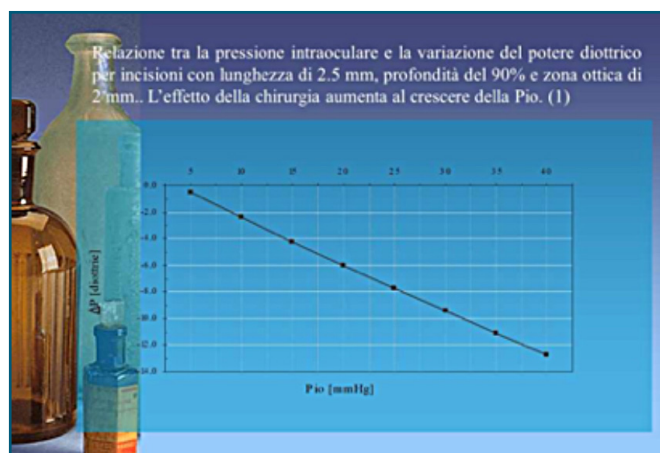


Fig. 1 - PIO e RK

Si può notare come un aumento del tono endoculare da 5 a 20 mmHg comporti una riduzione di ben 6 Dpt di potere refrattivo in cornee cheratotomizzate. Ma cosa succede alla cornea, alle camere, al cristallino e

## Biomeccanica essenziale nel glaucoma



Fig. 2 - Strumenti impiegati

alla escavazione del disco ottico agli stessi livelli di tono in occhi naïve?

### Biomeccanica essenziale

Un primo gruppo di dati dello studio trasversale è stato raccolto presso la Direzione Generale dell'ASL NA3Sud nell'ambito di uno screening per la sicurezza sul lavoro nel periodo Novembre-Dicembre 2014. Gli strumenti impiegati sono illustrati in fig. 2: Tonometro no contact Nidek NT 4000, autorefrattometro Nidek ARK 710, oftalmoscopio binoculare stereoscopico Heine Omega 100 con lente collettrice Nikon da 20 Dpt.

Una gustosa osservazione preliminare riguarda tre tipologie di reazioni in ordine crescente di frequenza con il tonometro non a contatto:

- 1) *collaboranti*
- 2) *ammiccanti*
- 3) *colpitori di testa*
- 4) *non determinabili (ultimo giorno tutti per alterazione dei settaggi)*

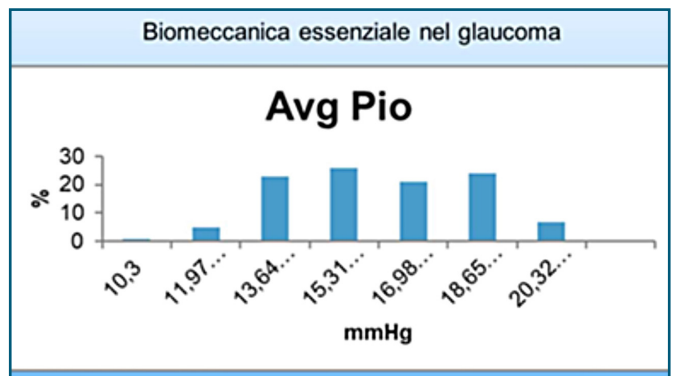
Nel manuale di istruzioni del tonometro no contact si riporta come le interferenze di ciglia, palpebre e lacrimazione (e le conseguenti accortezze nella esecuzione) siano le stesse della tonometria ad applanazione, per cui il dato tonometrico è stato inserito solo per i pazienti collaboranti e senza le interferenze suddette, unitamente agli altri dati illustrati in una riga di esempio del foglio elettronico Excel di Office 365 (Microsoft) nella fig. 3.

I suddetti valori sono stati rilevati in 110 occhi, con una distribuzione omogenea di maschi e femmine (60% maschi, 40% femmine), di età media 52 aa. (DS +/- 8 aa., quindi nella fascia di età di screening della malattia), con rilevazione del tono in media ad ore 9,8 (DS +/- 1 ora, quindi statisticamente nell'orario di maggior valore nelle curve circadiane più frequenti) e con

INIZIALI	SESSO	ETÀ ANNI	ORA	Avg PIO OD mmHg	Avg PIO OS mmHg	K AVE OD mm	K AVE OS mm	K AVE OD dpt	K AVE OS dpt	R SE OD	R SE OS	C/D
P.E	Maschio	58	11,09	16,3	17,00	7,66	7,64	44,00	44,25	0,00	-0,25	OD = OS

Avg PIO: media di tre applanazioni senza artefatti  
 K AVE mm: curvatura corneale media in mm  
 K AVE dpt: curvatura corneale media in diottrie  
 R SE: equivalente sferico in diottrie  
 C/D: assenza, presenza o asimmetria del C/D ratio

Fig. 3 - Riga di esempio excel biomeccanica essenziale



Istogramma 1 - Distribuzione valori Avg Pio

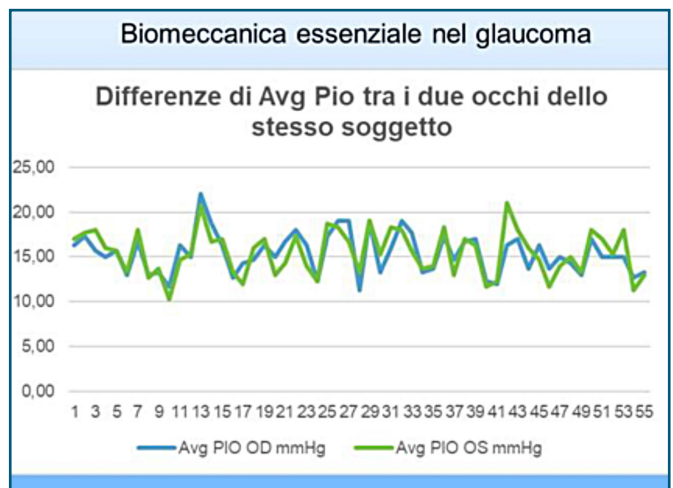


Grafico 1

valori di tono border line se non francamente normali (Istogramma 1).

Come si vede nel grafico 1 non vi sono differenze nei valori di tono tra i due occhi nella stragrande maggioranza dei casi.

Per rendere agevole la lettura delle quasi totalità dei grafici successivi è opportuno richiamare alcuni concetti relativi alla correlazione di due variabili misurate, rappresentata dall'indice di Pearson (3). I valori dei vari indici di correlazione variano tra -1 e +1; ambedue i valori estremi rappresentano relazioni perfette tra le variabili, mentre 0 rappresenta l'assenza di relazione. Una



relazione positiva significa che gli individui che ottengono valori elevati in una variabile tendono ad ottenere valori elevati sulla seconda variabile. Ed è vero anche viceversa, cioè coloro che hanno bassi valori su una variabile tendono ad avere bassi valori sulla seconda variabile. Una relazione negativa sta a indicare che a bassi punteggi su una variabile corrispondono alti punteggi sull'altra variabile e viceversa. In sintesi il significato dell'indice di Pearson è illustrato nella tabella 1.

TABELLA 1: VALORI E SIGNIFICATO INDICE DI PEARSON		
0 = incorrelazione	> 0 correlazione positiva	< 0 correlazione negativa
	0/0,3 debole	0/-0,3 debole
	0,3/0,7 moderata	-0,3/-0,7 moderata
	> 0,7 forte	> - 0,7 forte

Come si vede in Fig. 5 la correlazione debolmente negativa tra tono, astigmatismo ed equivalente sferico, indica che la spinta del tono produce una riduzione dei raggi di curvatura della cornea con variazione del potere refrattivo verso il senso negativo e quindi miopico ed una riduzione della sua spinta l'inverso (aumento raggio > variazione verso l'ipermetropia); l'effetto è debole per i valori di tono non elevati del campione sia per la maggiore resistenza alla deformazione dello stroma corneale anteriore naïve, come insegnano la parachirurgia

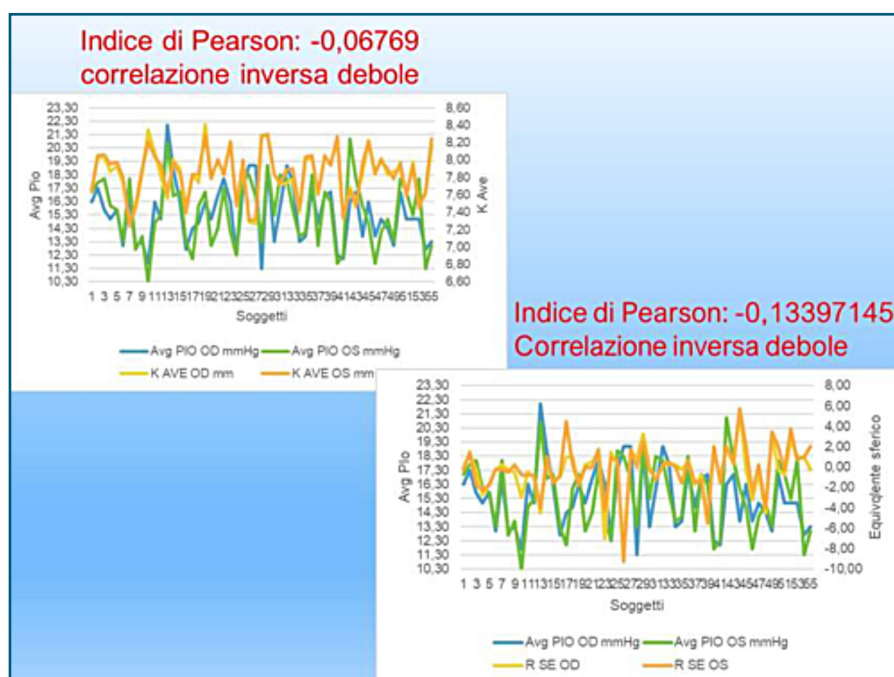


Fig. 5 - Correlazione tra Pio, KAVE e ES

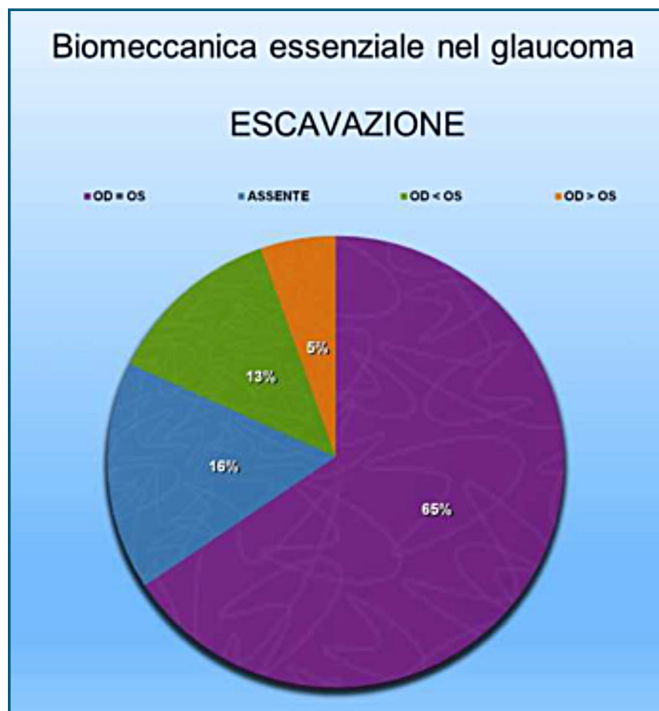


Grafico 2 - Distribuzione escavazione

e la chirurgia corneale di superficie (2). Nella distribuzione della escavazione della papilla ottica illustrata nel grafico 2 a torta si può osservare come, a prescindere dalle differenze di superficie del disco, la presenza di questo elemento sospetto è molto frequente nella prima linea di diagnosi (83% dei casi, con netta prevalenza di escavazione simmetrica 65%, seguita dal 13% OD<OS e dal 5% OD>OS), risultando assente nel 13% dei casi.

Da qui la necessità di approfondire con altri parametri biomeccanici onde ottenere degli elementi di discriminare nella collocazione degli aspetti del disco ottico, che rappresentano il primum movens di percorsi diagnostico-terapeutici articolati, defaticanti e costosi per il paziente, in ragione anche della frequente presenza di valori di tono non decisivi per la diagnosi.

Un secondo gruppo di dati dello studio trasversale è stato raccolto presso presso la S.E.L.A.R.L. Evian Vision in Evian Les Bains (Alta Savoia, Francia) nel periodo Ottobre 2017-Dicembre 2018. Gli strumenti impiegati sono illustrati in fig. 6: Tonometro/autoref no contact Nidek Tonoref 2, Pentacam HR, OCTA Avanti XR, perimetro



Fig. 6 - Sala d'esame Cabinet Evian Vision

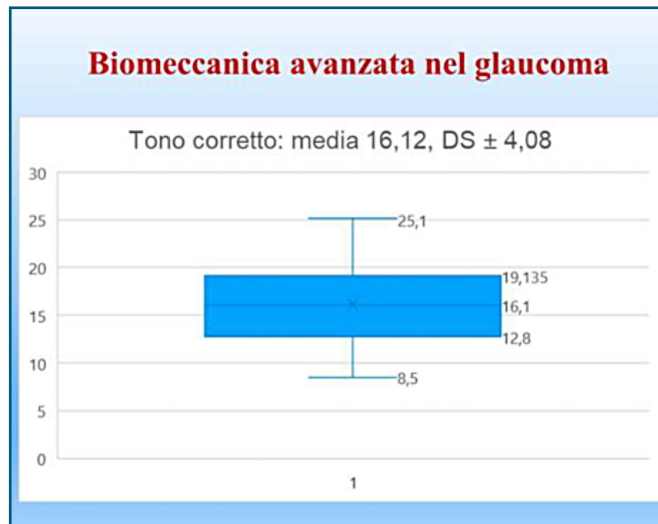


Fig. 8 - Valori tonometrici campione

computerizzato GLI Twinfield2; gli esami strumentali sono stati eseguiti da assistenti ottici-optometristi-ortottisti e completato dall'oftalmologo con LAF, oftalmoscopio binoculare e lenti di Volk da 90Dpt in un efficace lavoro integrato d'equipe. I dati inseriti sono illustrati in una riga di esempio del foglio elettronico Excel di Office 365 (Microsoft) della fig. 7.

I suddetti valori sono stati rilevati in 46 occhi, con una distribuzione non omogenea di maschi e femmine (28% maschi, 72% femmine), di età media 49,13 aa. (DS +- 12,61 aa., quindi nella fascia di età di screening della malattia), con rilevazione del tono in curva circadiana di 4 tonometrie distribuite nell'arco della giornata; delle quattro tonometrie è stata inserita quella più elevata corretta dal valore pachimetrico centrale ottenuto con Pentacam HR secondo la formula dello

storico lavoro di Ehlers (4). I valori di tono sono anche qui border line se non francamente normali (Fig. 8).

Dei molti dati rilevabili dalla schermata Fast screening report della Pentacam HR il presente studio ha concentrato l'attenzione su aspetti strutturali e di curvatura potenzialmente utili per la fisiopatologia e la diagnosi: la densitometria posteriore corneale centrale in GSU [grayscale units, unità di scala di grigi (5)], la pachimetria corneale centrale in  $\mu$ , l'elevazione posteriore in  $\mu$  e la profondità della camera anteriore in mm. Sono stati inseriti solo i dati rilevati in tomografia con indice di qualità (QS) = Ok, cioè senza interferenze di ammiccamento, ciglia o disfunzione lacrimale.

I valori di densitometria corneali sono ottenuti con luce blu retrodiffusa a 475 m $\mu$  UV Free e analisi Scheimpflug non invasiva del segmento anteriore (0 =

**Biomeccanica avanzata nel glaucoma**

↓

Iniziali	Sesso	Età in anni	TO no contact corretto-Ehlers in mmHg Nidek Tonoref II	Dens. Post.2-6 mm in GSU Pentacam HR	Pachi.Ce nt. In micron Pentacam HR	Elevazione post. in micron Pentacam HR	Profondità C.A. in mm Pentacam HR	Volume escav. N.O. in mm3 OCTA Avanti XR	GLI TWINFIELD2 Stadiazione Risk
L. R. OD	M	75	10,6	19,6	574	14	3,52	0,226	Mild 1

Fig. 7 - Riga di esempio excel biomeccanica avanzata

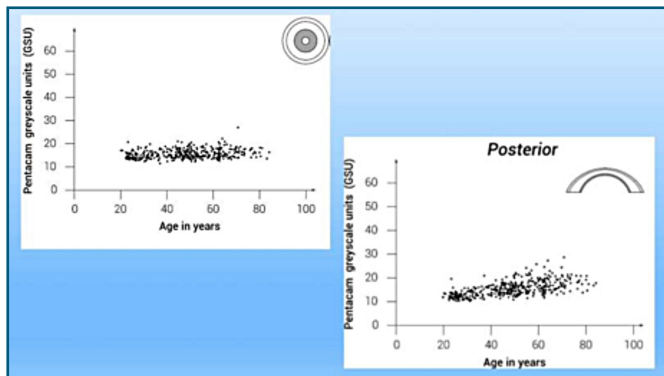


Fig. 9 - Densitometria corneale posteriore centrale

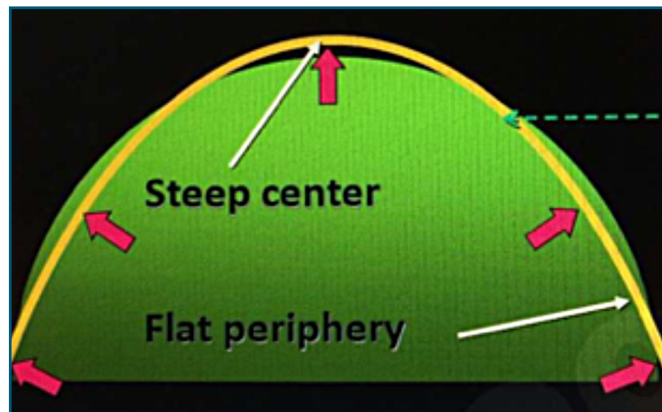


Fig.10 - Elevazione posteriore, appiattimento laterale

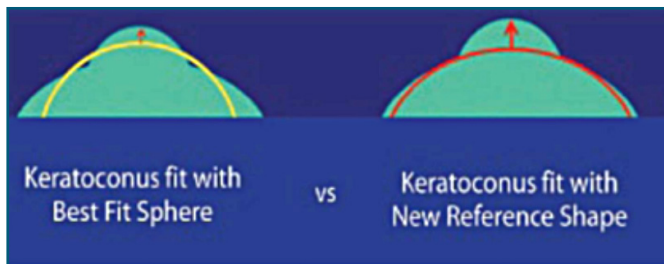


Fig. 11 - Miglioramento della sfera di riferimento

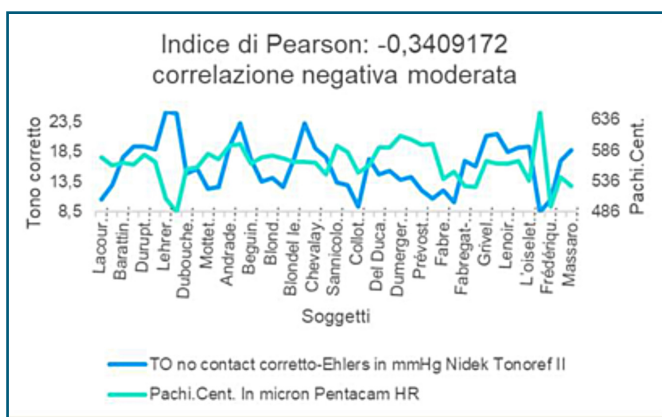


Figure 13 - Correlazione tonolpachimetria

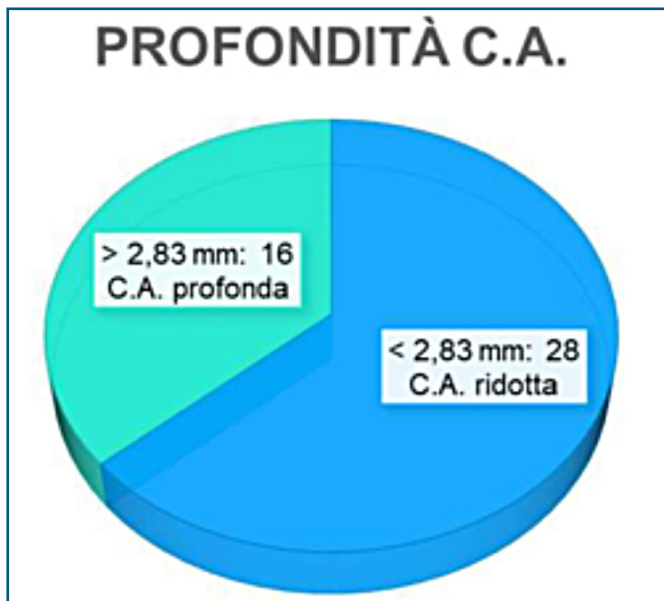


Fig. 12 - Incidenza di acd ridotta

trasparenza massima, 100 trasparenza minima). E' stata presa in considerazione l'area di 2-6 mm posteriore (di spessore 60 μ), onde integrare possibili influenze densitometriche sulle curvature posteriori con i dati di curvatura complessiva del primo gruppo di pazienti della biomeccanica essenziale. I valori normali di questa zona sono 12,27 GSU (DS ± 1,65) con forte correlazione tra i due occhi.

L'elevazione normale media posteriore centrale, intesa in senso postero > anteriore, è di + 4,1 micron (DS ±

4.1, Range - 8 a +18, segno meno introflessione verso il polo posteriore, segno più estroflessione verso l'esterno) (Fig. 10). Il dato è riferito ad una sfera di riferimento flottante migliorata regolata a 8 mm di diametro, che fornisce un numero sufficiente di dati reali non estrapolati ed escludente un cerchio di dati circondante il thinnest point di 3,5 mm di diametro, in modo da esaltare anche le minime protrusioni posteriori (fig. 11) (7).

Un primo dato rilevante riguarda la profondità della camera anteriore (ACD, Anterior Chamber Depth). Il cut off di 2,83 mm implementato nello strumento come rilevabile da Fast Screening Report, discrimina un sensibile numero di camere anteriori ridotte in Alta Savoia, un territorio stabilmente multietnico ma soprattutto rappresentato da nordafricani, senza una particolare presenza di asiatici ove notoriamente il glaucoma ad angolo chiuso (GAC, Acute Angle Closure Glaucoma) è più frequente (fig. 12).

Una ACD ridotta si accompagna spesso ad un ingannevole tono ridotto nei periodi di intercrisi (anche di 10 mmHg alla appianazione), in alcuni casi con già presenti aree di atrofia iridea da pregressi attacchi ed iridotomie Yag già effettuate.



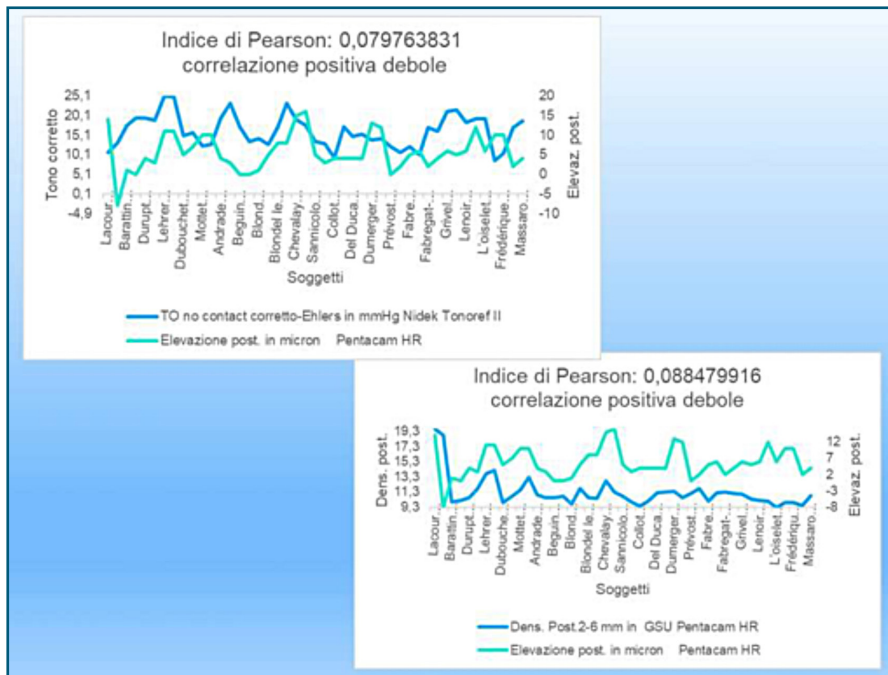


Fig. 14 - Correlazione tonodensità posteriore/elevazione posteriore

Strettamente legate alla ACD sono le altre caratteristiche corneali di grande interesse nella fisiopatologia del glaucoma: lo spessore corneale (che quando elevato contribuisce a ridurre, insieme ad una iride spessa, la ACD), la densità corneale posteriore come precedentemente individuata e la elevazione posteriore come precedentemente individuata. Ognuna di queste grandezze è stata messa in relazione con il tono oculare, ottenendone i relativi indici di Pearson.

Per la pachimetria corneale è già noto in letteratura che, correlando il tono già corretto dal valore pachimetrico, al crescere della spessore corneale si riduce il tono corretto ma con correlazione non perfetta (cioè con indice di Pearson diverso

da -1) (fig 13).

Pressione endoculare, densità posteriore centrale ed elevazione posteriore sono invece legati da una correlazione positiva moderata, nel senso che al crescere del tono aumenta sia la densità posteriore che la elevazione posteriore (fig. 14).

Per ciò che concerne l'escavazione del disco ottico sappiamo che la variabilità è estrema: la papilla escavata è infatti assimilabile ad un conoide sulla cui base l'esercizio della pressione endoculare ha effetti diversi per superfici, forme, posizioni e inclinazioni diverse della papilla (fig. 15); tanto che sono state introdotte stadiazioni morfologiche come l'Optic Disc Damage Staging System (ODDSS) di Brusini e algoritmi statistici implementati in analizzatori di immagini come l'HRT3 (Cup Shape Measure). In uno studio di biomeccanica si è quindi ritenuto opportuno inserire un dato complessivo come il volume dell'escavazione in mm<sup>3</sup> ottenibile con OCTA Avanti XR (fig. 16), perché analizzabile indipendentemente dai diversi dati morfologici (superficie del disco, C/D ratio verticale e orizzontale, notch).

Da un esame combinato degli indici di Pearson tono/pachimetria e volume escavazione si deduce una correlazione inversa in entrambi i casi, più evidente nel secondo: il volume dell'escavazione diminuisce all'aumentare del tono e all'aumentare della pachimetria e trattandosi dello stesso campione questo depone per una maggiore resistenza alla escavazione del disco in presenza di cornee spesse. Non esistono studi esaustivi in vivo che indaghino il ruolo della istologia sclerale

- I cilindroidi sono come i cilindri, solo con basi di figura qualsiasi, non solo cerchi
- Volume del cilindroide  $V=Ab \cdot h$ .
- Volume del conoide (un tipo di cilindroide cui è assimilabile il D.O. escavato) =  $1/3$  cilindroide

Fig. 15 - Variabilità escavazione

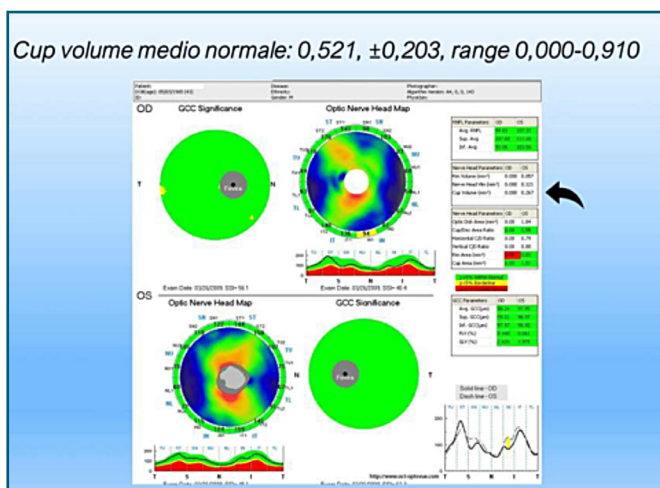


Fig. 16 - Valori normali cup volume medio



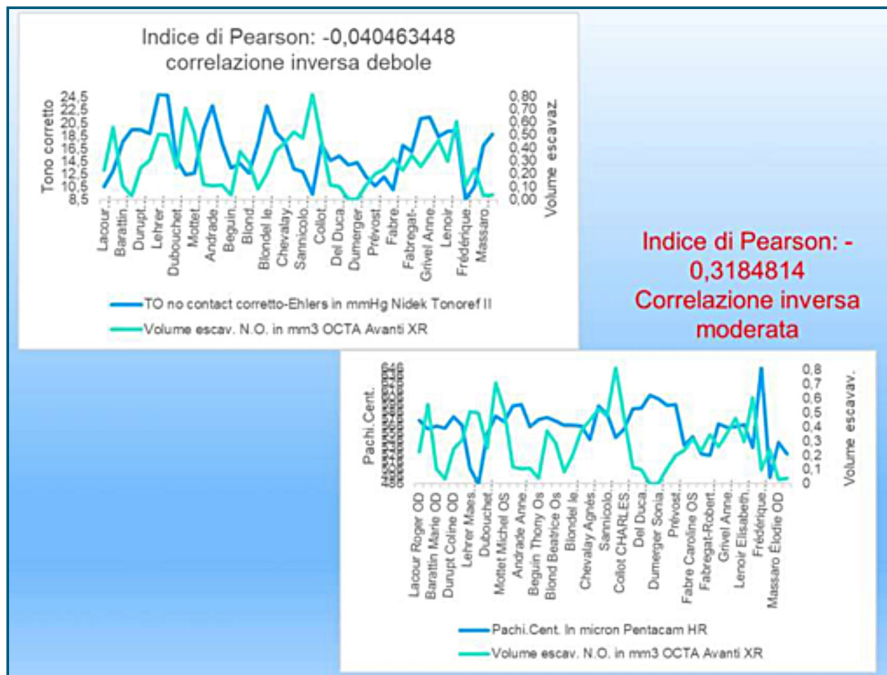


Fig.17 - Indici di Pearson ton/pachimetria e volume escavazione

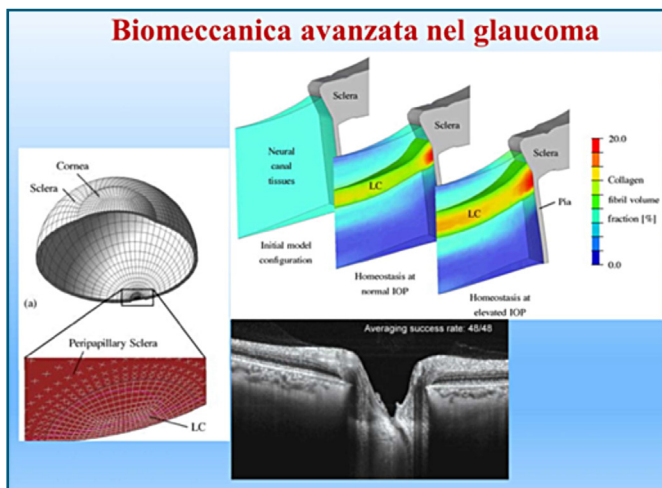


Fig. 18 - SS-OCT e EDI-OCT della lamina cribrosa

peripapillare e papillare sotto la spinta della pressione endoculare (9); altri autori hanno solo valutato la correlazione tra spessore corneale centrale e spessore sclerale nel settore temporale a 3 mm dallo sperone sclerale con biomicroscopia ad ultrasuoni (8) ma è intuitivo che l'effetto è diverso a seconda di variabili papillari tissutali individuali.

Anche se la patogenesi del glaucoma rimane dunque incompleta, la lamina cribrosa continua ad essere ritenuta il sito principale di vulnerabilità delle fibre ganglionari in ragione di dislocazioni posteriori, variazione della densità in collagene ed ampiezza dei pori di tessuto di sostegno connettivo e nutrizionale, quest'ultimi in genere dislocati nei poli superiore e inferiore e visualizzabili sia alla funduscopy che con le recenti tecniche di imaging

retinico (SS-OCT, Swept-Source Optical Coherence Tomography e EDI-OCT, Enhanced depth imaging optical coherence tomography) (fig.18)(11).

La stadiazione funzionale del glaucoma entrata nell'uso clinico è ancora effettuata con la perimetria computerizzata per cui, onde cercare di collegare i dati di correlazione sin qui raccolti con il danno, sono stati utilizzati i risultati ottenuti con i programmi d'esame del Twinfield 2 (Oculus) Spark Training e Spark Quick, esami di soglia entro i 30° particolarmente adatti in fase di screening. Tali programmi di soglia luminosa differenziale (SLD) permettono di ottenere quadri raffinati valutazione del rischio rappresentati nella fig. 19 a) e sintetizzati nel Glaucoma

Likelihood Index (GLI). Di quest'ultimo si è utilizzato il cut-off particolarmente severo per glaucomi iniziali, di 0,5. Dalle percentuali di soggetti del campione con tale cut-off che sono indicate in fig. 19 b), si osserva che nonostante bassi valori di tono e variazioni biomeccaniche limitate proporzionalmente, il numero di soggetti con alterazioni perimetriche quantomeno sospette è consistente (36%). Ed ecco riemergere il ricorrente e arduo impegno della prima linea di diagnosi.

Si è proceduto quindi a valutare l'odds ratio (12) tra i singoli parametri biomeccanici e il GLI. In epidemiologia l'odds (= probabilità) ratio (OR) o «rapporto degli odd» o «rapporto incrociato» è la misura dell'associazione tra due fattori, per esempio tra un fattore di rischio e una malattia (il termine non ha un corrispondente in italiano e può essere reso con «probabilità a favore»). Il calcolo dell'odds ratio prevede il confronto tra le frequenze di comparsa dell'evento (nel nostro caso uno o più parametri biomeccanici) rispettivamente nei soggetti esposti (GLI > 0,5) e in quelli non esposti al fattore di rischio in studio (GLI =< 0,5). Esso è utilizzato negli studi retrospettivi (caso-controllo), dove non è necessaria la raccolta dei dati nel tempo, infatti esso non calcola un andamento ed è, anzi, indipendente dal fattore durata, come nel nostro caso. Per «esposizione» si intende la presenza di qualsiasi variabile (i dati biomeccanici) che, in linea di ipotesi, può causare un certo effetto (GLI). Un valore <1 indica una associazione negativa (cioè il fattore può proteggere dalla malattia) mentre un rapporto >1 indica l'esistenza di una associazione positiva (il fattore può causare la malattia).

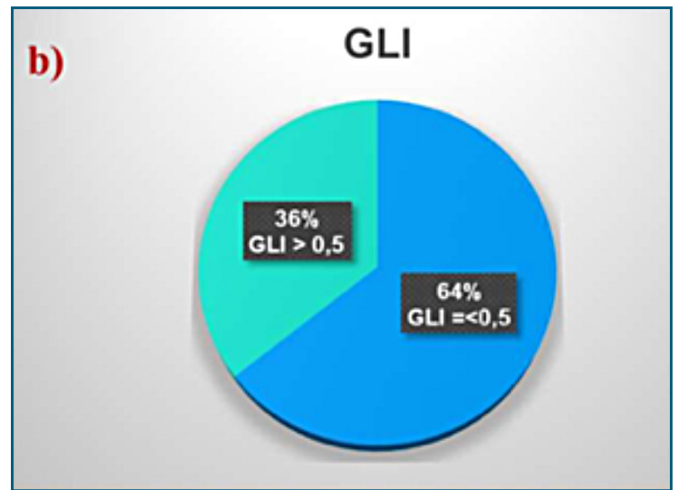
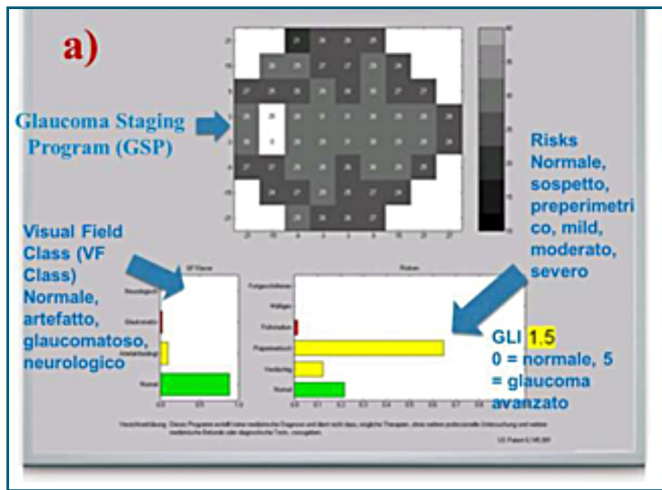


Fig. 19 A) e B) - Informazioni ricavabili con twinfield 2

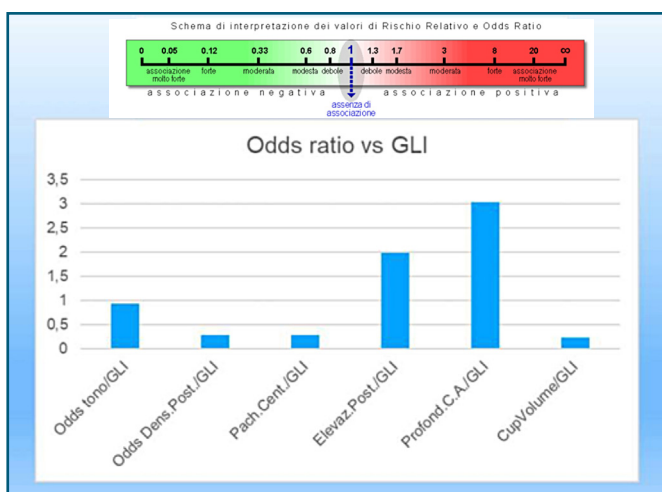


Fig. 20

Più i valori si discostano da 1, in un senso o nell'altro, più l'associazione è forte. A rigore, l'odds ratio non è una autentica misura del rischio in quanto si riferisce alla probabilità di avere già una malattia, mentre nel termine "rischio" è implicita l'idea di un evento che si verificherà in futuro. Tuttavia, se si suppone che la durata media della malattia negli esposti sia simile a quella nei non-esposti (e che la malattia non influenzi lo stato di esposizione), allora l'odds ratio rappresenta una buona misura del rischio relativo.

Nella fig. 20 sono sintetizzati gli odds ratio dei singoli parametri biomeccanici oltre che un regolo di valutazione degli stessi, rendendo evidente che l'associazione moderata si ha solo con elevazione posteriore della cornea e la profondità della camera anteriore, mentre l'associazione non c'è per tono, densità posteriore della cornea e cup volume.

In conclusione l'effetto biomeccanico sulle strutture oculari è presente anche con valori di tono non elevati. L'effetto è diverso a seconda di variabili individuali

in astroglia, collagene, elastina e matrice fondamentale poco conosciuti e difficilmente misurabili in vivo.

Di grande interesse, sulla prima linea di diagnosi, risulta l'associazione con il danno perimetrico delle variabili elevazione posteriore corneale e profondità della C.A. come rilevabile ai tomografi corneali computerizzati, la cui introduzione nello screening del glaucoma risulta indispensabile per un corretto inquadramento diagnostico. Tenuto conto degli effetti molto variabili del tono sulla elevazione della faccia posteriore della cornea, una considerazione estremamente pratica è di utilizzare nella perimetria computerizzata i dati della refrazione ottenuti nella stessa giornata se non nella stessa seduta perimetrica, con un retinoscopio a striscia e in schiascopia statica, per evitare le interferenze accomodative autorefrattometriche. In questo caso, oltre ad ottenere dati aggiornati della refrazione, si ricava la refrazione totale dovuta alle variazioni sferiche e astigmatiche di entrambe le facce del diottro corneale anteriore (13), non correndo il rischio di creare falsi positivi di glaucoma a bassa tensione in presenza di scotomi isolati parafissazionali. E in tempi di parachirurgia e chirurgia corneale differenziata per strati che possono modificare profondamente l'isteresi corneale, avere il dato refrattivo aggiornato all'anamnesi diventa ancora più stringente.

La ricerca scientifica passa attraverso ipotesi, che non possono essere validate se non previa verifica e non parte da una verità preconcepita: questo studio si sforza di far arretrare, seppur di poco, le frontiere dell'ignoto; esso è un processo cumulativo senza timore di sbagliare, è una scommessa sull'avvenire sempre rivedibile (14). Come la stessa Evidence Based Medicine che, lungi dal diventare una costrizione su rigidi e falsamente rassicuranti protocolli, deve rimanere un punto di partenza solido ma anche elastico, per soddisfare le esigenze di salute del singolo individuo (15). ■

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Cornea 2013 modelli meccanici per il planning chirurgico indagine preliminare per la simulazione della cheratotomia radiale* A. Ferrara, G. Fotia *Computational Methods for Engineering*, CRS4
- 2) *Cross-linking del collagene corneale per ectasia dopo LASIK miopica*, Leopoldo Spadea, Francesca Verboschi, *Viscochirurgia* n. 4 2014 pag. 5
- 3) *Il concetto di correlazione - pellerey.unisal.it* (<https://pellerey.unisal.it/062006.pdf> - PDF file)
- 4) Ehlers N, Bramsen T, Sperling S. *Applanation tonometry and central corneal thickness*. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 53: 34-43, 1975
- 5) *Normative Values for Corneal Densitometry Analysis by Scheimpflug Optical Assessment*, Sorcha Ni Dhubhghaill; Jos J. Rozema; Sien Jongenelen; Irene Ruiz Hidalgo; Nadia Zakaria; Marie-José Tassignon, *Cornea* January 2014
- 6) *Focal Point Diagnostica corneale, Tomografia Corneale: cosa agiunge*, Fabrizio Camesasca MD, Paolo Vinciguerra MD, Eye Center-Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milano (figura elevazione)
- 7) *Independent Population Validation of the Belin/Ambrósio, Enhanced Ectasia Display: Implications for Keratoconus, Studies and Screening* 1Ovette F Villavicencio, 2Fatimah Gilani, 3Maria A Henriquez, 4Luis Izquierdo Jr 5Renato R Ambrósio Jr, 6Michael W Belin, 10.5005/jp-journals-10025- 1069, article January 2014
- 8) *Danno glaucomatoso anatomico e parametri biometrici oculari* - Teresa Rolle , Lidia Lo Presti, Adriana Morgese , Barbara Roagna , Marcel Bregu, Valeria M. Russo , Beatrice Brogliatti, Federico M. Grignolo - *Ottica fisiopatologica Anno Quattordicesimo 2009*
- 9) *Central corneal thickness and thickness of the lamina cribrosa in human eyes*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46(4):1275-9 (ISSN: 0146-0404) Jonas JB; Holbach L
- 10 ) *PMCID: PMC4455897 NIHMSID: NIHMS678145 PMID: 26052477 Lamina Cribrosa nel glaucoma: diagnosi e monitoraggio* - Ricardo Y. Abe , 1, 2 Carolina PB Gracitelli , 1, 3 Alberto Diniz-Filho , 1, 4 Andrew J. Tatham , 1, 5 e Felipe A. Medeiros 1autore corrispondente
- 11) *10.5005/Jp-Journals-10008-1117 JOCGP Review Article - Imaging of the lamina cribrosa using swept source Optical Coherence Tomography*; Brenda Nuyen, Kaweh Mansouri, Robert N Weinreb
- 12) [http://www.quadernodiepidemiologia.it/lepicause/iris\\_rel.htm](http://www.quadernodiepidemiologia.it/lepicause/iris_rel.htm)
- 13) *pentacam\_guide\_3rd\_edition\_0417.pdf*
- 14) Marc Augé, *Un altro mondo è possibile*, Codice Edizioni, Torino, 2017
- 15) Michael Balint, *Medico, paziente e malattia*, Giovanni Fioriti Editore, 2014

# Glaucoma e Neuroprotezione

## Parte III: Neuroprotezione mediante trattamento sistemico nutrizionale



Antonio Rapisarda, Alfonso Spinello

### Introduzione

Il glaucoma, la seconda causa di cecità nel mondo, è una neuropatia ottica cronica caratterizzata da degenerazione e progressiva morte degli assoni delle cellule gangliari retiniche (CGR).

Il glaucoma primario ad angolo aperto, il più frequente, è normalmente associato ad un aumento della pressione intraoculare (PIO), anche se altri fattori di rischio sono in grado di contribuire alla patogenesi della neuropatia ottica attraverso meccanismi indipendenti dalla PIO e contribuiscono alla neurodegenerazione correlata al glaucoma. Essi comprendono lo stress ossidativo, l'eccitotossicità, la neuroinfiammazione e il flusso ematico oculare alterato.

Il coinvolgimento di tali fattori nella patogenesi della malattia è una delle ragioni che hanno portato a sviluppare trattamenti nutraceutici volti a contrastarli al fine di limitare il danno alla retina e prolungare la sopravvivenza delle CGR (1).

Gli effetti farmacologici di questi prodotti possono risultare di grande interesse clinico in quanto garantiscono un importante potenziale terapeutico da associare alla terapia farmacologica convenzionale che spesso, purtroppo, risulta non risolutiva.

È necessario, tuttavia, tenere presente che la valutazione dei nutraceutici nel trattamento del glaucoma dovrebbe essere molto rigorosa non solo per determinarne la loro reale efficacia ma anche per accertarsi della loro sicurezza di impiego (2).

### LA TERAPIA NUTRACEUTICA PER IL GLAUCOMA

#### Palmitoiletanolamide (PEA)

La PEA è una sostanza naturale (endogena) lipidica (appartenente alla classe delle ammidi degli acidi grassi) che viene biologicamente sintetizzata on demand a partire da un particolare fosfolipide e le cui concentrazioni tissutali variano in funzione di differenti stress cellulari (3).

La PEA viene degradata da una idrolasi specifica (Fatty Acid Amide Hydrolase, FAAH) e i suoi cataboliti vengono riutilizzati nel ciclo metabolico dei fosfolipidi (4), per cui non è soggetta a fenomeni di accumulo.

#### Meccanismo d'azione e studi sperimentali

Il suo meccanismo d'azione è estremamente complesso e ampio. La PEA è un modulatore biologico clinicamente utilizzabile in tutte le condizioni patologiche in cui l'organismo è sottoposto a ricorrenti o importanti stimolazioni, esogene o endogene, caratterizzate da iperattività mastocitaria e/o microgliale riconducibili, dunque, a stress di tipo infiammatorio, dolorifico e neuropatico; tutte condizioni in cui si determina un'alterazione della produzione endogena della PEA. Il suo impiego è pertanto indicato anche per il trattamento di patologie oculari su base neuro-infiammatoria e/o connesse a fenomeni di infiammazione (glaucoma, ipertensioni endo-oculari di differente origine, neuriti ottiche, uveiti) nelle quali si renda necessaria una



risposta tissutale a processi patologici e degenerativi. Di seguito si riportano alcuni esempi di attività della PEA che ne mettono in evidenza l'effetto protettivo nei confronti dei tessuti nervosi affetti da processi neurodegenerativi.

Tra i meccanismi responsabili della degenerazione neuronale, un ruolo importante è giocato dai processi apoptotici che si associano ad una significativa depauperazione di fattori neurotrofici, notoriamente necessari per la sopravvivenza neuronale. (5-7). La PEA si è dimostrata in grado di contrastare gli effetti deleteri dell'apoptosi favorendo il ripristino di fattori neurotrofici quali NGF (Nerve Growth Factor), GDNF (Glial cell-line Derived Neurotrophic Factor) ed NT-3 (Neurotrophin-3) (8).

Come è ormai noto da tempo, la retina in corso di glaucoma può anche essere danneggiata da ridotta perfusione ematica che, essendo responsabile di uno stato cronico di ipossia e, dunque, di ischemia, favorisce l'instaurarsi di processi di neuro-infiammazione post-ischemica (9). Detti processi possono essere contrastati dalla PEA grazie alla sua capacità di modulare l'attivazione e l'infiltrazione mastocitaria, sia riducendo la degranolazione che il numero di mastociti durante i processi infiammatori cronici e degenerativi (10, 11).

Un altro evento responsabile del danno alle CGR e, dunque, un altro fattore patogenetico nell'insorgenza del glaucoma, è rappresentato da un processo di massiva attivazione degli astrociti e della microglia, tale da favorire il rilascio di fattori tossici per le CGR (12).

In questo contesto la PEA può svolgere un ruolo terapeutico grazie alla sua capacità di regolare proprio la risposta gliale agli stimoli patologici. È stato infatti dimostrato che la PEA inibisce la proliferazione astrogliale e riduce la perdita di cellule neuronali con un meccanismo mediato dai recettori PPAR- $\text{TM}$ , PPAR- $\text{C}$  e PPAR- $\text{L}$ . È stata, ad esempio, valutata l'azione della PEA sull'attivazione degli astrociti e sulla perdita neuronale in modelli di neurotossicità da  $\text{A}\beta$ -Amiloide. I risultati di tali esperimenti hanno evidenziato come essa sia in grado di ridurre l'attivazione astrocitaria, proprio mediante stimolazione selettiva dei suddetti recettori (PPAR) e di migliorare, conseguentemente, la sopravvivenza neuronale (13-16).

La PEA, in quanto molecola sintetizzata naturalmente dal nostro organismo, è stata ampiamente studiata per il ruolo che potrebbe avere proprio nel glaucoma. Essa, infatti, è presente in numerosi tessuti oculari umani ma è significativamente ridotta nei tessuti di occhi glaucomatosi quali cornea, iride, corpi ciliari, retina, coroide (Fig.1), in particolar modo essa è significativamente ridotta nella coroide (54%) e nei corpi ciliari (40%)

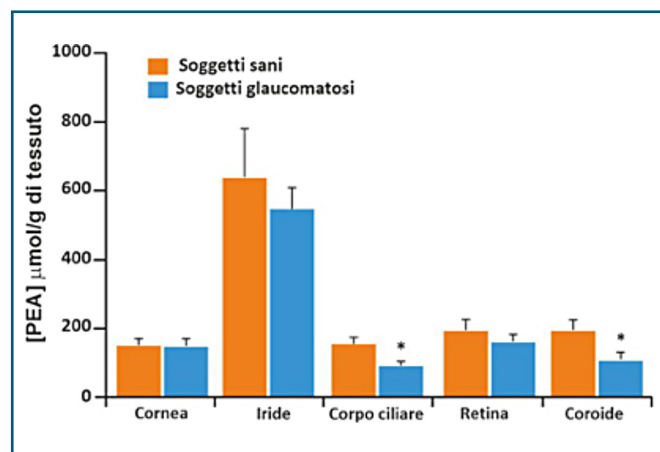


Fig. 1 - Livelli di PEA nei tessuti dell'occhio umano

(17), facendo ipotizzare un suo ruolo diretto nel mantenimento della corretta fisiologia oculare.

La PEA, infatti, interagendo con i recettori PPAR- $\text{L}$  e GPR55 localizzati sulle cellule trabecolari, è in grado di influenzare (con meccanismo diretto) il deflusso di umore acqueo attraverso il trabecolato (18).

### Studi clinici

Gli effetti della PEA sono stati anche evidenziati in pazienti con ipertensione oculare o glaucoma arruolati in uno studio prospettico, randomizzato, condotto in doppio cieco e disegnato in cross-over. I pazienti arruolati, tutti in trattamento con timololo 0,5% e con PIO compresa tra 19 e 24 mmHg, venivano divisi in due gruppi, trattati con la PEA (300 mg, due volte al giorno per 2 mesi) o con il placebo. Dopo il periodo di wash-out, della durata di altri 2 mesi, i trattamenti venivano invertiti. La valutazione della PIO ha permesso di rilevare una differenza statisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) in entrambi i gruppi quando trattati con PEA rispetto al basale, con una riduzione media di  $3,14 \pm 1,2$  mmHg (16% vs basale) (19).

Analoghi risultati di attività della PEA sulla riduzione della PIO sono stati ottenuti in un altro studio clinico condotto su pazienti con ipertensione oculare conseguente ad iridotomia con yag laser. La misurazione della PIO veniva effettuata all'inizio dello studio, dopo che i pazienti erano stati pre-trattati con la PEA per 15 giorni (300 mg, due volte al giorno) o con placebo e dopo 15, 30 e 120 min dall'iridotomia. I pazienti pre-trattati con placebo mostravano, come atteso, un significativo aumento dei valori di PIO conseguente all'insulto del laser ( $p \leq 0,005$ ) mentre ciò non si osservava nei pazienti che avevano assunto la PEA per i 15 giorni precedenti la procedura. Sulla base di tali risultati, è stato ipotizzato che l'effetto della PEA sulla PIO potesse essere ascrivibile anche alla sua attività di

modulazione dei processi infiammatori conseguenti l'iridotomia (20).

Altro effetto della PEA, di particolare rilevanza per i pazienti con ipertensione oculare, è quello sulla disfunzione endoteliale sistemica. Tale effetto è stato dimostrato in uno studio clinico randomizzato, condotto in doppio cieco e disegnato in cross-over che ha coinvolto 80 soggetti, 40 con ipertensione oculare (Gruppo A) e 40 sani (Gruppo B), nei quali veniva valutata la vasodilatazione mediata dal flusso ematico endotelio-dipendente (FMD). I due gruppi venivano assegnati al trattamento con PEA (300 mg 2 volte al giorno) o con placebo per 3 mesi (T1).

Dopo un periodo di wash-out di 2 mesi (T2) i gruppi di trattamento venivano invertiti per altri 3 mesi (T3). Il flusso veniva misurato a T1, T2 e T3 e migliorava significativamente ( $p < 0,001$ ) solo quando i soggetti di entrambi i gruppi assumevano la PEA (Fig. 2) e tale miglioramento permaneva anche in seguito alla so-

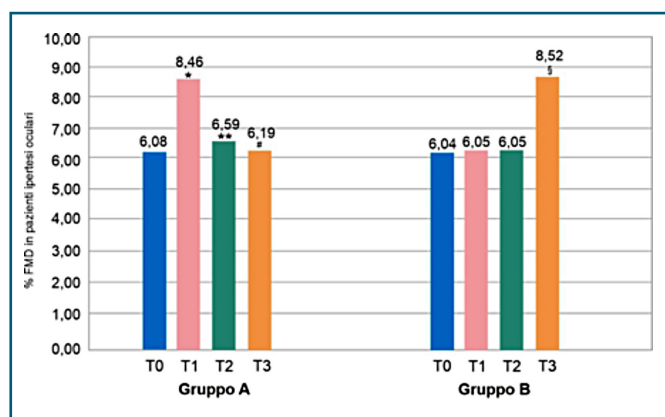


Fig. 2 - FMD in pazienti con ipertensione oculare al basale (T0, Gruppo A e B) dopo 3 mesi di trattamento con PEA (T1, Gruppo A) o placebo (T1, Gruppo B) dopo 2 mesi di wash-out (T2, Gruppo A e B) e dopo altri 3 mesi di terapia con placebo (T3, Gruppo A) o PEA (T3, Gruppo B)

sospensione del trattamento (21).

L'effetto clinico della PEA è stato anche indagato valutando la progressione del danno al campo visivo in pazienti con glaucoma a pressione normale che avevano assunto 300 mg di PEA due volte al giorno per 6 mesi e che sono stati confrontati con pazienti con le stesse caratteristiche che non avevano ricevuto alcun trattamento. I risultati dello studio hanno riportato una riduzione del danno al campo visivo che passa da  $-7,65 \pm 6,55$  a  $-4,55 \pm 5,31$  dB, evidenziando una differenza statisticamente significativa rispetto al basale ( $p < 0,001$ ). A ciò si aggiunge anche un effetto di riduzione della PIO che passa da  $13,3 \pm 3,8$  a  $11,1 \pm 4,4$  mmHg anch'esso statisticamente significativo ( $p < 0,01$ ). Nessun evento avverso

né oculare, né sistemico è stato inoltre registrato durante l'intero periodo di trattamento (22).

Il ruolo biologico della PEA e la sua funzione nell'organismo sono stati valutati in modo approfondito da molti gruppi di ricerca. Questa molecola interviene fisiologicamente per mantenere la reattività dei tessuti entro limiti compatibili con l'equilibrio omeostatico distrettuale. Ciò si realizza grazie al complesso meccanismo d'azione molecolare della PEA che vede la biomolecola protagonista in numerosi processi universalmente riconosciuti come meccanismi endogeni di protezione, messi in atto dall'organismo in risposta ai più svariati tipi di danno.

La PEA svolge un ruolo prevalentemente antiflogistico (23), attraverso la downmodulation del rilascio di mediatori infiammatori (24) da parte di mastociti (25-28), di monociti (29) e di macrofagi (30).

È stato però ampiamente dimostrato che la PEA è nell'organismo umano elemento chiave nella regolazione di vie ben più complesse, che toccano non solo l'infiammazione (31) ma anche i processi alla base del prurito e del dolore, sia neurogenico che neuropatico, nonché i meccanismi molecolari responsabili dell'aumento della pressione intraoculare e della neurodegenerazione retinica.

La storia segnata dalle ricerche condotte su questa molecola e su composti analoghi, appartenenti alla classe delle fatty acid amides che, a seconda del meccanismo d'azione, vengono classificati come endocannabinoidi o cannabimimetici, sta fornendo prove sempre più pregnanti in favore di un "allargamento" dell'effetto farmacologico complessivo e multifattoriale della PEA. Essa rappresenta oggi un nuovo approccio terapeutico basato sulla capacità di una molecola naturale di modulare i processi biologici dell'organismo allorché si rende necessario innescare una risposta tissutale ai diversi tipi di danno patologico.

### Citicolina

La citicolina (o citidina 5'-difosfolina, Fig. 3) è un intermedio nella sintesi delle membrane fosfolipidiche che, dopo essere stata assunta oralmente, viene rapidamente assorbita e idrolizzata nella parete intestinale e nel fegato è trasformata in colina e citidina. Entrambe entrano nella circolazione sistemica e diffondono rapidamente nei tessuti dove vengono riutilizzate (32). Numerosi studi mostrano anche che la citicolina somministrata si distribuisce nei tessuti cerebrali grazie all'incorporazione della frazione colinica all'interno delle strutture fosfolipidiche e di quella citosinica a livello dei nucleotidi degli acidi nucleici sotto forma di citidina (32).

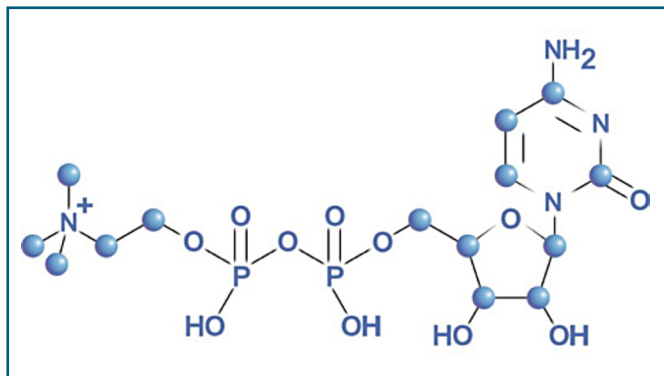


Fig. 3 - Citicolina o citidina 5'-difosfolina

### Meccanismo d'azione e studi sperimentali

Diversi studi sperimentali, condotti sia in vitro che in modelli animali, suggeriscono un ruolo protettivo della citicolina sulle CGR.

Nel 2002 Rejadak e coll. hanno mostrato che la citicolina, somministrata per via intraperitoneale (50 mg/kg 2 volte al giorno per 7 giorni) in un modello animale di coniglio, era in grado di influenzare i livelli di catecolamine retiniche aumentando significativamente la concentrazione di dopamina e debolmente quella di adrenalina rispetto ad animali trattati con placebo (33). È stato inoltre rilevato un effetto antiapoptotico della citicolina sia in colture cellulari (34) che in modelli animali (35) nei quali si osserva una maggiore densità di CGR ( $p < 0,05$ ) dopo iniezione intraperitoneale di citicolina (1 g/kg per i primi 7 giorni e 300 mg/kg per i successivi 21 giorni).

È stata ancora osservata una minore riduzione dello spessore retinico in animali trattati con acido kainico (analogo del glutammato) e sottoposti ad iniezione intraperitoneale con citicolina (500 mg/kg due volte al giorno per 7 giorni). Tale attenuazione dell'assottigliamento retinico risultava significativa rispetto agli animali non trattati, facendo ipotizzare un effetto neuroprotettivo da parte della citicolina sulla morte cellulare causata dalla tossicità del glutammato (36).

### Studi clinici

L'effetto neuroprotettivo della citicolina nella gestione del glaucoma è stato altresì investigato in alcuni studi clinici sia dopo somministrazione intramuscolare (im) che orale (os) della stessa.

Risultati positivi sul campo visivo sono stati riportati dopo somministrazione di 1 g/giorno di citicolina (im) per 10 giorni consecutivi in pazienti affetti da glaucoma primario ad angolo aperto, esaminati al basale, dopo 15 giorni e dopo 3 mesi dall'inizio del trattamento nei quali si osservava una riduzione dell'area scotomatoso nel 75% di 34 occhi analizzati così come

del difetto medio che si manteneva stabile anche dopo 3 mesi dalla fine del trattamento (37).

Gli stessi autori dieci anni più tardi hanno riportato i risultati di uno studio prospettico condotto su 23 occhi di 23 pazienti glaucomatosi con difetti perimetrici lievi o moderati seguiti per 10 anni, dei quali 13 erano trattati con 1 g/giorno di citicolina (im) per 15 giorni per un periodo complessivo di 6 mesi in associazione alla terapia topica ipotensiva, mentre 12 ricevevano solo quest'ultima. Dopo 1 anno di trattamento si osservava un significativo miglioramento della sensibilità retinica che si manteneva stabile anche dopo i successivi 9 anni (38).

Parisi e coll., nel 1999 e poi nel 2005, hanno valutato l'effetto della citicolina (im), sulla funzione retinica e sulla risposta corticale in pazienti con glaucoma, mediante l'uso dei test elettrofunzionali (VEP e PERG): 25 pazienti con glaucoma lieve o moderato e con PIO ben controllata venivano trattati per 60 giorni con citicolina (1 g - GC) e 15 pazienti con placebo (GP), entrambi in associazione alla terapia topica ipotensiva. Seguiva poi un periodo di 120 giorni di wash-out. Successivamente il gruppo GC veniva suddiviso in altri 2 sottogruppi, uno dei quali (10 pazienti GC1) prolungava il periodo di wash-out per altri 120 giorni, mentre l'altro (15 pazienti GC2) veniva nuovamente trattato con citicolina per altri 60 gg a cui seguiva un ulteriore periodo di wash-out di altri 120 giorni. In tutti i casi analizzati si osservava un miglioramento dei parametri elettrofunzionali dopo trattamento con citicolina ( $p < 0,01$ ) ed un peggioramento degli stessi dopo i periodi di wash-out (39,40).

L'effetto della citicolina sui parametri elettrofunzionali è stato successivamente valutato anche dopo somministrazione orale.

Il primo risultato sulla somministrazione orale di citicolina (500 mg, 2 volte al giorno) è stato ottenuto in uno studio che analizzava 11 pazienti trattati per 14 giorni, poi ritrattati per altri 14 giorni dopo un periodo di sospensione di 14 giorni. Nei pazienti trattati si evidenziava una correlazione tra i valori di latenza (VEP P100) osservati prima del trattamento e la loro significativa riduzione successiva al trattamento, ipotizzando un effetto della citicolina sulla normalizzazione dei VEP nei pazienti con glaucoma (41).

Alcuni anni dopo, l'effetto della citicolina è stato valutato in 20 pazienti con moderati difetti visivi da glaucoma che venivano trattati in parte con una sospensione orale (1600 mg/giorno) e in parte con una somministrazione intramuscolare (1 g/giorno) in associazione alla terapia topica ipotensiva per 12 mesi (2 mesi di trattamento seguiti da 4 mesi di wash-out

ripetuti per 2 volte). In entrambi i gruppi si osservava un miglioramento della funzione retinica, valutato mediante PERG, mentre una parziale regressione veniva osservata dopo i periodi di wash-out (42).

Un altro studio multicentrico, condotto su 41 pazienti con un grado di progressione della malattia di almeno -1dB per anno, ha riscontrato che l'assunzione orale di citicolina (500 mg/giorno per cicli di 4 mesi di trattamento seguiti da 2 mesi di sospensione ripetuti per 2 anni) riduceva significativamente la progressione della perdita di campo visivo a  $-0.15 (\pm 0,3)$  dB per ogni anno di trattamento (43, Fig. 4).

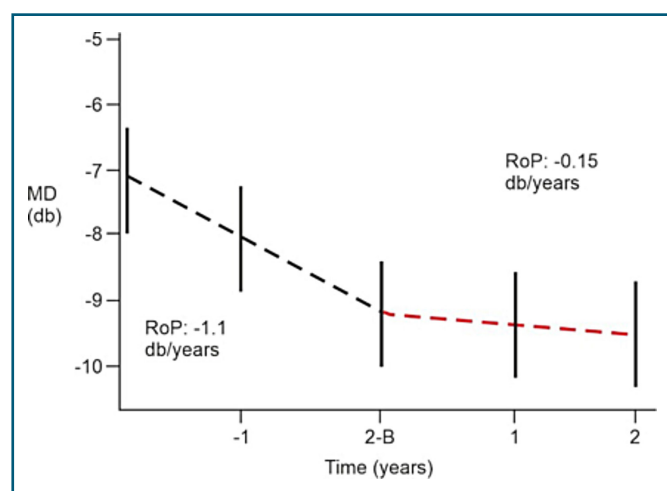


Fig. 4 - Grado di progressione (RoP) della malattia durante lo studio. B=Baseline. 2-B = due anni prima del basale

Infine, uno studio pilota ha valutato l'effetto di 500 mg/die di citicolina in 36 pazienti con NAION (Non-Arteritic Ischemic Optic Neuropathy) considerata un modello umano di neurodegenerazione, rispetto a 20 controlli. Il trattamento veniva somministrato per un periodo di 6 mesi, seguiti da 3 mesi di wash-out. I controlli non ricevevano alcun trattamento. Al termine dello studio, nei pazienti trattati si osservava un miglioramento significativo ( $p < 0.01$ ) di tutti i parametri analizzati (VA, PERG, PEV), mentre non si registravano variazioni significative dello strato di fibre nervose (RNFL-T) che migliorava debolmente o restava immutato (44).

L'effetto della citicolina sugli indici del campo visivo e sui test elettrofunkzionali, è stato valutato anche dopo somministrazione topica (collirio in soluzione 1% e 2% con benzalconio cloruro e acido ialuronico). I pazienti arruolati venivano assegnati a due gruppi di randomizzazione, 16 di essi erano trattati con citicolina e con terapia topica ipotensiva per 2 mesi, seguiti da 1 mese di wash-out, mentre 18 pazienti venivano trattati

solo con la terapia ipotensiva per 3 mesi. Soltanto gli occhi dei pazienti trattati con citicolina mostravano segni di miglioramento dei parametri analizzati che tuttavia non erano statisticamente significativi. La funzione delle CGR, valutata mediante PERG e PEV, mostrava un lieve miglioramento mentre non si osservavano variazioni a livello pressorio (45).

Analoghi risultati sull'applicazione topica della citicolina sono stati prodotti da Paris e coll. che hanno condotto uno studio prospettico, randomizzato in pazienti con POAG. Un gruppo di essi riceveva il collirio (3 gocce al giorno) insieme alla terapia topica antipertensiva (beta-bloccante) per 4 mesi, seguiti da 2 mesi di wash-out, mentre il gruppo controllo era trattato solo con la terapia antipertensiva per l'intero periodo di studio. Anche in questo caso si confermava un miglioramento dei parametri elettrofunkzionali (PERG e PEV) nei pazienti trattati con citicolina che risultava significativo ( $p < 0,01$ ) rispetto al basale (46).

Infine, in un recente studio pilota è stato valutato l'effetto della somministrazione di un collirio a base di citicolina in formulazione liposomiale in pazienti con POAG. I risultati suggeriscono che detto trattamento possa indurre un significativo miglioramento della funzione retinica e della relativa conduzione neurale all'interno del pathway visivo (47).

In conclusione, la letteratura scientifica riguardante il ruolo della citicolina nel glaucoma si continua ad arricchire di studi clinici che differiscono in termini di caratteristiche dei pazienti, modalità di somministrazione, durata del trattamento e concludono complessivamente che la citicolina è una molecola sicura e dotata di effetti positivi sulla funzione visiva. Tuttavia, al fine di ampliare le conoscenze su questa molecola e di chiarire meglio i suoi effetti, è necessario tenere presente la necessità di disegnare studi clinici con una numerosità del campione maggiore e che valutino altri parametri oltre quelli elettrofunkzionali quali ad esempio lo strato delle fibre nervose retiniche e lo spessore delle cellule ganglionari retiniche così da poter sostenere e confermare l'effetto terapeutico ipotizzato. ■



1. Loskutova E, O'Brien C, Loskutov I, Loughman J. Nutritional supplementation in the treatment of glaucoma: A systematic review. *Surv Ophthalmol.* 2019;64(2):195-216.
2. Morrone LA, Rombola L, Adornetto A, Corasaniti MT, Russo R. Rational Basis for Nutraceuticals in the Treatment of Glaucoma. *Curr Neuropharmacol.* 2018;16(7):1004-1017.
3. Lo Verme J, Fu J, Astarita G, La Rana G, Russo R, Calignano A, Piomelli D. The nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  mediates the anti-inflammatory actions of palmitoylethanolamide. *Mol Pharmacol.* 2005;67(1):15-9.
4. Ueda N, Yamanaka K, Yamamoto S. Purification and characterization of an acid amidase selective for N-palmitoylethanolamine, a putative endogenous anti-inflammatory substance. *J Biol Chem.* 2001;276(38):35552-7
5. Colafrancesco V, Parisi V, Sposato V, Rossi S, Russo MA, Coassin M, Lambiase A, Aloe L. Ocular application of nerve growth factor protects degenerating retinal ganglion cells in a rat model of glaucoma. *J Glaucoma.* 2011;20(2): 100-8
6. Klöcker N, Bräunling F, Isenmann S, Bähr M. In vivo neurotrophic effects of GDNF on axotomized retinal ganglion cells. *Neuroreport.* 1997;8(16):3439-42.
7. Agarwal N, Agarwal R, Kumar DM, Ondricek A, Clark AF, Wordinger RJ, Pang IH. Comparison of expression profile of neurotrophins and their receptors in primary and transformed rat retinal ganglion cells. *Mol Vis.* 2007;13:1311-8.
8. Esposito E, Paterniti I, Mazzon E, Genovese T, Di Paola R, Galuppo M, Cuzzocrea S. Effects of palmitoylethanolamide on release of mast cell peptidases and neurotrophic factors after spinal cord injury. *Brain Behav Immun.* 2011;25(6):1099-112.
9. Nucci C, Bari M, Spanò A, Corasaniti M, Bagetta G, Maccarrone M, Morrone LA. Potential roles of (endo)cannabinoids in the treatment of glaucoma: from intraocular pressure control to neuroprotection. *Prog Brain Res.* 2008;173:451-64.
10. De Filippis D1, Negro L, Vaia M, Cinelli MP, Iuvone T. New insights in mast cell modulation by palmitoylethanolamide. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2013;12(1):78-83.
11. Cerrato S, Brazis P, della Valle MF, Miolo A, Puigdemont A. Effects of palmitoylethanolamide on immunologically induced histamine, PGD2 and TNF $\alpha$  release from canine skin mast cells. *Vet Immunol Immunopathol.* 2010;133(1):9-15.
12. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet.* 2004;363(9422): 1711-20.
13. Scuderi C, Valenza M, Stecca C, Esposito G, Carratù MR, Steardo L. Palmitoylethanolamide exerts neuroprotective effects in mixed neuroglial cultures and organotypic hippocampal slices via peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$ . *J Neuroinflammation.* 2012;9:49.
14. Scuderi C, Steardo L. Neuroglial roots of neurodegenerative diseases: therapeutic potential of palmitoylethanolamide in models of Alzheimer's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2013;12(1):62-9.
15. Paterniti I, Impellizzeri D, Crupi R, Morabito R, Campolo M, Esposito E, Cuzzocrea S. Molecular evidence for the involvement of PPAR- $\delta$  and PPAR- $\gamma$  in anti-inflammatory and neuroprotective activities of palmitoylethanolamide after spinal cord trauma. *J Neuroinflammation.* 2013;10:20.
16. Esposito E, Cuzzocrea S. Palmitoylethanolamide in homeostatic and traumatic central nervous system injuries. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2013;12(1): 55-61. Review.
17. Chen J, Matias I, Dinh T, Lu T, Venezia S, Nieves A, Woodward DF, Di Marzo V. Finding of endocannabinoids in human eye tissues: implications for glaucoma. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;330(4):1062-7.
18. Kumar A, Qiao Z, Kumar P, Song ZH. Effects of palmitoylethanolamide on aqueous humor outflow. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(8):4416-25.
19. Gagliano C, Ortisi E, Pulvirenti L, Reibaldi M, Scollo D, Amato R, Avitabile T, Longo A. Ocular hypotensive effect of oral palmitoylethanolamide: a clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(9):6096-100.
20. Pescosolido N, Librando A, Puzzone M, Nebbioso M. Palmitoylethanolamide effects on intraocular pressure after Nd:YAG laser iridotomy: an experimental clinical study. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2011;27(6):629-35.
21. Strobbe E, Cellini M, Campos EC. Effectiveness of palmitoylethanolamide on endothelial dysfunction in ocular hypertensive patients: a randomized, placebo-controlled cross-over study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(2): 968-73.
22. Costagliola C, Romano MR, dell'Omo R, Russo A, Mastropasqua R, Semeraro F. Effect of palmitoylethanolamide on visual field damage progression in normal tension glaucoma patients: results of an open-label six-month follow-up. *J Med Food.* 2014;17(9):949-54.
23. Schmid HH, Schmid PC, Natarajan V.N-acylated glycerophospholipids and their derivatives. *Prog Lipid Res.* 1990;29(1):1-43
24. Berdyshev EV. Cannabinoid receptors and the regulation of immune response. *Chem Phys Lipids.* 2000;108(1-2):169-90. Review.
25. Aloe L, Leon A, Levi-Montalcini R. A proposed autacoid mechanism controlling mastocyte behaviour. *Agents Actions.* 1993;39 Spec No:C145-7.
26. Facci L, Dal Toso R, Romanello S, Buriani A, Skaper SD, Leon A. Mast cells express a peripheral cannabinoid receptor with differential sensitivity to anandamide and palmitoylethanolamide. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92(8): 3376-80.
27. Mazzari S, Canella R, Petrelli L, Marcolongo G, Leon A. N-(2-hydroxyethyl)hexadecanamide is orally active in reducing edema formation and inflammatory hyperalgesia by down-modulating mast cell activation. *Eur J Pharmacol.* 1996;300(3):227-36.
28. Scarpella F, Abramo F, Noli C. Clinical and histological evaluation of an analogue of palmitoylethanolamide, PLR 120 (comiconized Palmidrol INN) in cats with eosinophilic granuloma and eosinophilic plaque: a pilot study. *Vet Dermatol.* 2001;12(1):29-39.

## BIBLIOGRAFIA

29. Berdyshev EV, Boichot E, Germain N, Allain N, Anger JP, Lagente V. Influence of fatty acid ethanolamides and delta9-tetrahydrocannabinol on cytokine and arachidonate release by mononuclear cells. *Eur J Pharmacol.* 1997;330(2-3): 231-40.
30. Ross RA, Brockie HC, Pertwee RG. Inhibition of nitric oxide production in RAW264.7 macrophages by cannabinoids and palmitoylethanolamide. *Eur J Pharmacol.* 2000;401(2):121-30.
31. Di Marzo V, Melck D, De Petrocellis L, Bisogno T. Cannabimimetic fatty acid derivatives in cancer and inflammation. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2000;61(1-2):43-61. Review.
32. Secades JJ. Citicolina: farmacológica y clínica, 2016 update. *Rev Neurol.* 2016.
33. Rejdak R, Toczolowski J, Solski J, Duma D, Grieb P. Citicolina treatment increases retinal dopamine content in rabbits. *Ophthalmic Res.* 2002;34(3): 146-9.
34. Oshitari T, Fujimoto N, Adachi-Usami E. Citicolina has a protective effect on damaged retinal ganglion cells in mouse culture retina. *Neuroreport.* 2002;13(16):2109-11.
35. Schuettauf F, Rejdak R, Thaler S, Bolz S, Lehaci C, Mankowska A, Zarnowski T, Junemann A, Zagorski Z, Zrenner E, Grieb P. Citicolina and lithium rescue retinal ganglion cells following partial optic nerve crush in the rat. *Exp Eye Res.* 2006;83(5):1128-34.
36. Park CH, Kim YS, Noh HS, Cheon EW, Yang YA, Yoo JM, Choi WS, Cho GJ. Neuroprotective effect of citicolina against KA-induced neurotoxicity in the rat retina. *Exp Eye Res.* 2005;81(3):350-8.
37. Pecori G, Virno M, Covelli G, Grechi G, De Gregorio F. Therapeutic value of citicolina in the treatment of glaucoma (computerized and automated perimetric investigation). *Int Ophthalmol.* 1989;13(1-2):109-12.
38. Virno M, Pecori-Gibaldi J, Liguori A, De Gregorio F. The protective effect of citicolina on the progression of the perimetric defects in glaucomatous patients (perimetric study with a 10-year follow-up). *Acta Ophthalmol Scand Suppl.* 2000;(232):56-7.
39. Parisi V, Manni G, Colacino G, Buccini MG. Citicolina (citicoline) improves retinal and cortical responses in patients with glaucoma. *Ophthalmology.* 1999;106(6):1126-34.
40. Parisi V. Electrophysiological assessment of glaucomatous visual dysfunction during treatment with citidine-5'-diphosphocholine (citicoline): a study of 8 years of follow-up. *Doc Ophthalmol.* 2005;110(1):91-102
41. Rejdak R, Toczolowski J, Kurkowski J, Kamiński ML, Rejdak K, Stelmasiak Z, Grieb P. Oral citicolina treatment improves visual pathway function in glaucoma. *Med Sci Monit.* 2003;9(3):PI24-8.
42. Parisi V, Coppola G, Centofanti M, Oddone F, Angrisani AM, Ziccardi L, Ricci B, Quaranta L, Manni G. Evidence of the neuroprotective role of citicolina in glaucoma patients. *Prog Brain Res.* 2008; 173:541-54.
43. Ottobelli L, Manni GL, Centofanti M, Lester M, Allevina F, Rossetti L. Citicolina oral solution in glaucoma: is there a role in slowing disease progression? *Ophthalmologica.* 2013;229(4):219-26.
44. Parisi V, Barbano L, Di Renzo A, Coppola G, Ziccardi L. Neuroenhancement and neuroprotection by oral solution citicolina in non-arteritic ischemic optic neuropathy as a model of neurodegeneration: A randomized pilot study. *PLoS One.* 2019;26;14(7):e0220435.
45. Roberti G, Tanga L, Parisi V, Sampalmieri M, Centofanti M, Manni G. A preliminary study of the neuroprotective role of citicolina eye drops in glaucomatous optic neuropathy. *Indian J Ophthalmol.* 2014;62(5):549-53.
46. Parisi V, Centofanti M, Ziccardi L, Tanga L, Michelessi M, Roberti G, Manni G. Treatment with citicolina eye drops enhances retinal function and neural conduction along the visual pathways in open angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015;253(8):1327-40.
47. Parisi V, Oddone F, Roberti G, Tanga L, Carnevale C, Ziccardi L, Manni G. Enhancement of Retinal Function and of Neural Conduction Along the Visual Pathway Induced by Treatment with Citicolina Eye Drops in Liposomal Formulation in Open Angle Glaucoma: A Pilot Electrofunctional Study. *Adv Ther.* 2019;36(4):987-996.

# Widefield Imaging & Intelligenza Artificiale



Amedeo Lucente

**Abstract:** L'articolo tratta due argomenti, l'imaging ad ampio campo e l'intelligenza artificiale, che saranno in futuro sempre più presenti nell'Oftalmologia, apparentemente non collegati, ma altrettanto interdipendenti per molti aspetti informatici. L'indagine fotografica retinica è ritenuta da più tempo indispensabile nella diagnosi e follow-up delle più frequenti e pericolose patologie neuro-corio-retiniche, tra tutte la retinopatia diabetica, le maculopatie, il glaucoma. L'esigenza di un esame fotografico più esteso, oltre le arcate vascolari sta diventando sempre più necessario in numerose patologie corio-retiniche, per possibili correlazioni fisiopatologiche tra le alterazioni al polo posteriore e quelle della retina periferica. L'intelligenza artificiale coinvolge tutte quelle macchine computazionali in grado di svolgere attività caratteristiche dell'intelligenza umana. È stata applicata con successo nell'interpretazione delle fotografie del fundus, nell'imaging tomografico a coerenza ottica, per la catalogazione dei campi visivi, con prestazioni "robuste" nel rilevamento di molte patologie, come la retinopatia diabetica e del prematuro, nel riconoscere le papille glaucomatose, l'edema maculare, la degenerazione maculare legata all'età. Lo scopo di quest'articolo è di approfondire queste due tematiche, delinearne più compiutamente le loro caratteristiche e applicazioni, e indicare, per quanto possibile, i futuri sviluppi nell'Oftalmologia.

**Keywords and abbreviations:** ADAS Advanced Driver Assistance Systems, AI Artificial Intelligence, AMD Age Macular Degenerati, ANN Artificiale Neural Network, DL Deep Learning, DR Diabetic Retinopathy, ETDRS Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, FoV Field of View, GPU Graphics Processing Unit, HR-PDR High-Risk Proliferative Diabetic Retinopathy, ISO International Organization for Standardization, MIT Massachusetts Institute of Technology, ML Machine Learning, NEI National Eye Institute, NPDR Non-Proliferative Diabetic Retinopathy, OCTA Optical Coherence Tomography Angiography, ROP Retinopathy of Prematurity, TRP Target Retinal Photocoagulation, UWF Ultra-Widefield, UWFA Ultra-Widefield Fluorescein Angiography, VPU Visual Processing Unit, WF Widefield.

## Introduzione

L'indagine fotografica retinica è ritenuta da più tempo indispensabile nella diagnosi e follow-up delle più frequenti e pericolose patologie neuro-corio-retiniche, tra tutte la retinopatia diabetica, le maculopatie, il glaucoma. La retina periferica non compresa pienamente dalla fotografia standard è stata poco considerata dalla letteratura nelle patologie riguardanti il polo posteriore fino allo studio ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study [1].

Risultati sempre più rilevanti provenienti dall'esperienza clinica e dalla ricerca, fanno emergere l'esigenza di un esame fotografico più esteso, oltre le arcate vascolari

in numerose patologie corio-retiniche, con l'intento di ricercare riscontri e possibili correlazioni fisiopatologiche tra le alterazioni al polo posteriore e quelle della retina periferica.

L'esigenza di documentare le patologie retiniche con un'imaging ad ampio campo si rafforza oggi ancor di più per le crescenti esigenze di prevenzione della funzione visiva, per le aumentate richieste in campo medico-legale, sempre più articolate, e per le garanzie assicurative e pensionistiche, molto onerose e con alti costi sociali.

Il termine AI, Artificial Intelligence, coniato per la prima volta negli anni Cinquanta, coinvolge tutte quelle





Fig. 1 - Reflex free Retinal Camera Zeiss progettata da J.W. Nordenson e venduta al prezzo di \$ 768 f.o.b. N.Y.

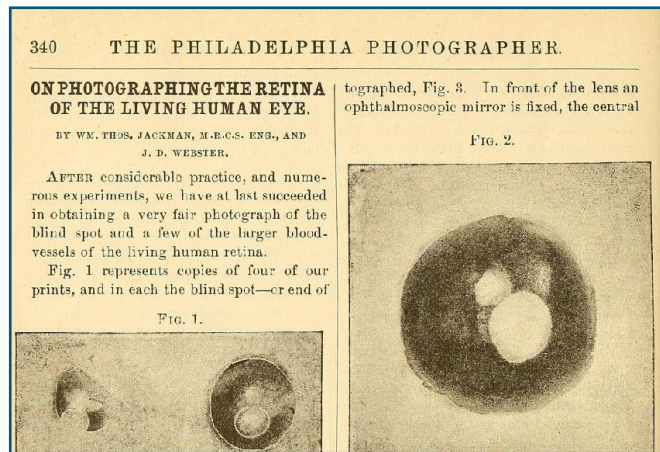


Fig. 2 - Pubblicazione sul "The Philadelphia Photographer" delle prime immagini della retina.

macchine computazionali in grado di svolgere attività caratteristiche dell'intelligenza umana [2].

L'Institute for Business Value di IBM ha valutato che 82% delle imprese sta prendendo in considerazione la possibilità di utilizzare l'AI nella loro gestione, mentre il 60% ne frena l'adozione per i timori e le problematiche legate nell'attribuzione delle responsabilità decisionali; infine IBM riferisce che 63% di tutte le imprese non ha competenze interne in grado di gestire in modo sicuro i dati elaborati da AI [3].

Il connubio tra AI e mondo sanitario sta muovendo i primi passi, con un impatto crescente sull'assistenza medica. In Oftalmologia l'AI è stata applicata con successo nell'interpretazione delle fotografie del fundus, nell'imaging tomografico a coerenza ottica, per la catalogazione dei campi visivi, con prestazioni "robuste" nel rilevamento di molte patologie, come la retinopatia diabetica e del prematuro, nel riconoscere le papille glaucomatose, l'edema maculare, la degenerazione maculare legata all'età [4].

L'utilizzo sempre più diffuso di Big Data o megadati, necessari per comprendere prima e meglio il follow-up delle malattie croniche e invalidanti, richiederà integrazioni digitali sempre più complesse.

L'imaging WF Widefield, UWF Ultra-Widefield, e AI saranno in futuro sempre più presenti nell'Oftalmologia del Terzo Millennio.

Lo scopo di quest'articolo è di approfondire queste due tematiche, delinearne più compiutamente le caratteristiche e le loro applicazioni, e indicare, per quanto possibile, i futuri sviluppi [5,6].

### ETDRS & Imaging Widefield

Un impulso decisivo all'imaging ad ampio campo in Oftalmologia è arrivato dalla pubblicazione del trial ETDRS.

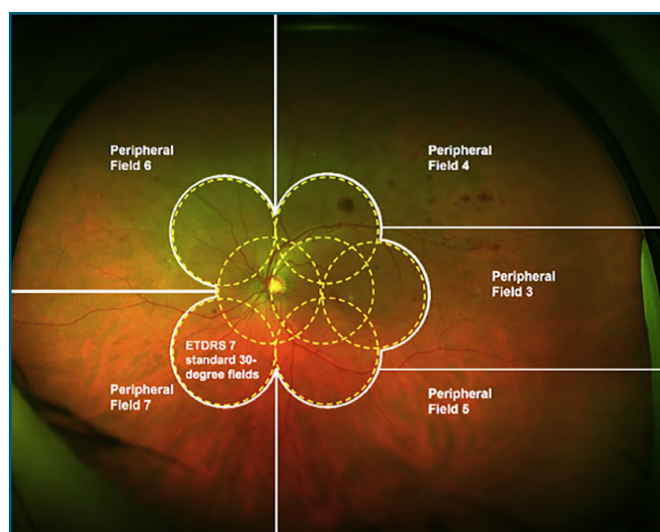


Fig. 3 - 7-Field ETDRS (Silva, et a.; Ophthalmology 2013).

L'ETDRS è stato uno studio clinico multicentrico randomizzato sostenuto dal NEI, National Eye Institute, progettato per valutare l'efficacia della fotocoagulazione con argon laser verso il trattamento con aspirina nella gestione di pazienti con retinopatia diabetica non proliferante NPDR, Non-Proliferative Diabetic Retinopathy, o precocemente proliferante HR-PDR, High-Risk Proliferative Diabetic Retinopathy [7].

Iniziato nel dicembre 1979, completato nel giugno 1985, con follow-up nel 1988 e pubblicato nel 1991, l'ETDRS ha coinvolto 22 centri, 3.711 pazienti tra 18 e 70 anni, di entrambi i sessi, seguiti per un tempo non inferiore a 4 anni, senza precedenti trattamenti laser, e con un visus uguale o superiore a 20/40.

L'imaging retinico utilizzato da questo importante trial comprendeva una fotografia a 7 campi che oltrepassava le arcate vascolari.

Tale imaging permise una migliore diagnosi e trattamento della retinopatia diabetica, utilizzato presto come



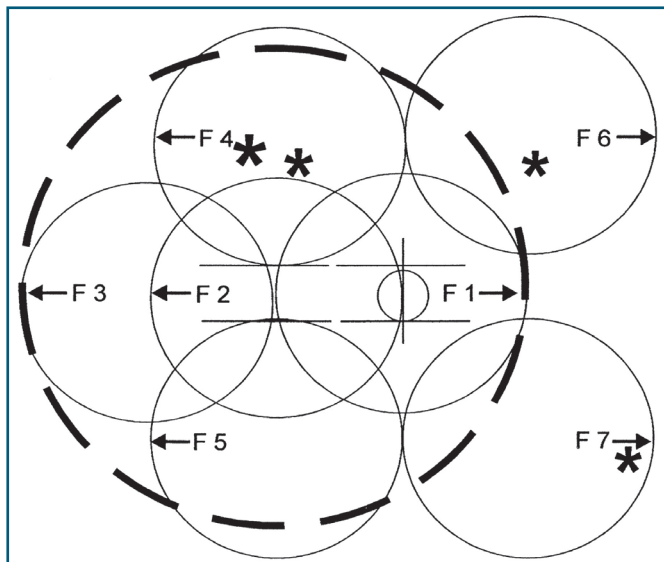


Fig. 4 - Sette campi standard (F1-F7) secondo protocollo ETDRS (occhio destro) con fundus camera 60°. [Flemming Møller et al. Diabetes Care 2001 Dec; 24(12): 2083-2085].

standard in molte patologie corioretiniche.

Le prime fundus camera Zeiss FF messe in vendita al prezzo di \$ 768 f.o.b. N.Y. (free on board, New York), permettevano di fotografare solo il nervo ottico e poca parte dell'area maculare, in pratica 10°/20°, target dell'imaging per le patologie retiniche utilizzato fino agli anni Cinquanta/Sessanta [8] [Fig. 1, Fig. 2].

Da allora le funzionalità delle fundus camera sono notevolmente migliorate con device non-mydratiac, l'illuminazione elettronica, l'allineamento automatico dell'area pupillare e l'acquisizione digitale ad alta risoluzione.

L'area retinica fotografabile delle fundus camera in commercio permette una copertura di 45°/60°.

Gli anni Ottanta hanno visto lo sviluppo e il plateau della fotografia retinica, con commercializzazione di numerosi devices capaci di fotografare, specie con un più frame, oltre le arcate vascolari retiniche [9→11].

L'apertura del campo retinico con 7-Field da 30°, standard fotografico ETDRS, copre un angolo di circa 75° [1,7] (Fig. 3).

Per fotografare i sette campi si effettuano tre scatti sull'asse orizzontale, papilla ottica, macula e area temporale alla fovea, un quarto e quinto scatto per l'area supero-temporale ed infero-temporale, e infine un sesto e settimo scatto per l'area supero-nasale e infero-nasale. Il software monta le singole foto con un'imaging finale di circa 60°/75°, sovrapponendo automaticamente aree retiniche simili.

In particolare i campi uno→tre coprono 60°, mentre gli altri aggiungono 45° in sovrapposizione; site to site si possono raggiungere 90°.

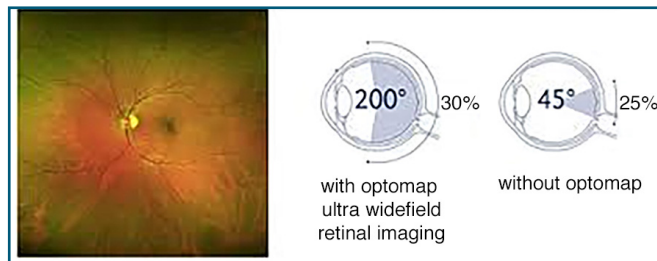


Fig. 5 - Optos Wide-Field Retinal Image e confronto FoV 45° / 200° (by Vision Source Signature eye care, Orland Park).

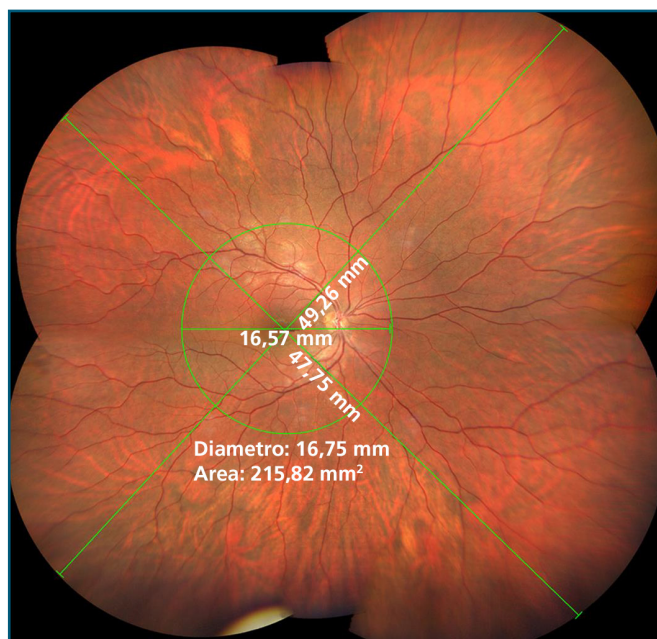


Fig. 6 - Sei catture fotografiche eseguite con Clarus 500 Zeiss (six shot) che permettono di raggiungere un FoV di 267°. La lunghezza misurabile site to site è 47/49 mm. Notare il confronto con l'area retinica a 45°.

- *TM. Clark* nel 2007 illustrò e discusse sull'imaging fotografico a 9 campi, ritenendo tale protocollo fotografico necessario per una corretta diagnosi e follow-up in molte retinopatie periferiche, dall'infezione per citomegalovirus/AIDS alle uveiti posteriori, oltre che per la retinopatia diabetica [11].

Per i 9 campi sono necessarie fundus camera da 50°/60° [Fig. 4].

- *W. Lotmar* nel 1977 fu uno dei primi a descrivere la possibilità di ottenere un'imaging della retina con un'ampiezza angolare di 96° utilizzando illuminazione mobile e montaggio di 19 frame [12].

Tale imaging è tuttavia difficilmente attuabile senza una buona cooperazione del paziente, un'ampia dilatazione pupillare, lunghi tempi d'esecuzione, e un operatore esperto; di fatto non è proponibile nella pratica clinica di tutti i giorni. Negli ultimi anni sono stati

proposti numerosi devices e messe a punto varie metodiche per ottenere un'imaging WF e UWF della retina. I più importanti e diffusi sistemi fotografici ad ampio campo in ordine di tempo sono:

- *Equator-plus camera di Pomerantzeff-148°→1975 [13]*
- *RetCam-130°→977 [14→16]*
- *Panoret-1000-130°→2002 [17]*
- *Staugrenghi lens-150°→2004 [18,19]*

Comunemente per WF s'intende un'imaging con FoV  $\geq 50^\circ$  (FoV Field of View), mentre con UWF un'imaging con FoV  $\geq 100^\circ$ . Sono disponibili da qualche tempo nuove fundus camera capaci di coprire con più scatti, montaggio automatico, semiautomatico o manuale, un FoV di  $200^\circ$  (Optos e Zeiss) (Fig. 5), spingendosi anche oltre, fino ad arrivare ad un Fov dichiarato di  $267^\circ$  (Clarus Zeiss 500/700) (Fig. 6) [20].

Il FoV può essere misurato con due sistemi che prevedono due centri d'apertura goniometrica:

- 1) *Centro goniometrico nell'area pupillare, sulla cristalloide anteriore;*
- 2) *Centro goniometrico all'inserzione tra l'asse equatoriale e l'asse anatomico (asse ottico) in camera vitrea.*

L'area pupillare è utilizzata dai sistemi ottici con lente a contatto, non supera i  $180^\circ$  ed è conforme alle norme ISO 10940 (International Organization for Standardization).

La seconda metodica permette di coprire aree retiniche retro-equatoriali e l'area fotografabile può oltrepassare i  $180^\circ$ .

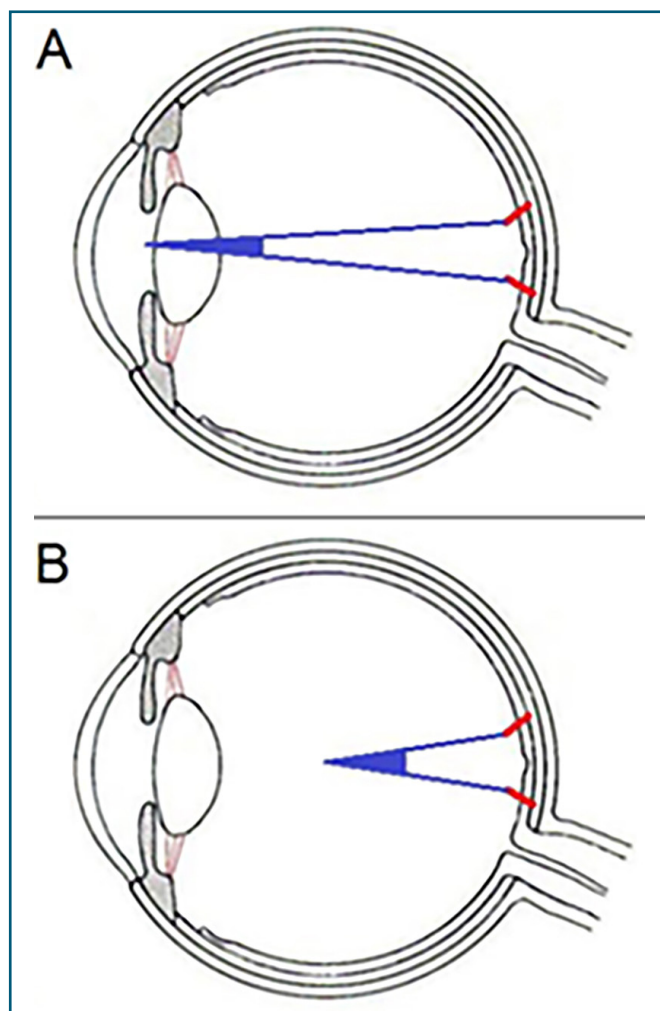
Utilizzando Clarus 500/700 Zeiss, per fare un esempio, con un solo scatto (one shot) si copre un'area retinica di  $90^\circ$  secondo le norme ISO 10940 e di  $133^\circ$  se trascuriamo le norme ISO (Fig. 7) [5].

Naturalmente le due aree retiniche sono sovrapponibili e hanno identica estensione in  $\text{mm}^2$ ; cambia solo la nomenclatura goniometrica.

Per ulteriori approfondimenti sui calcoli del FoV nell'imaging WF e UWF si rimanda alla all'articolo "Evoluzione della fotografia retinica e Imaging Widefield" pubblicato su questa stessa Rivista (Oftalmologia domani Anno IX – 2018) [5].

### **Imaging WF/UWF & performance diagnostiche**

Importanti osservazioni cliniche in molteplici patologie testimoniano sempre con maggior forza l'importanza dell'imaging WF e UWF, tracciando ed esaltando il valore diagnostico e prognostico dell'ampio campo.



*Fig. 7 - Apertura angolare FoV secondo le norme ISO (Riquadro A) e non ISO (Riquadro B) e i due centri goniometrici corrispondenti.*

- *Samir S Shoughy et al.*, in un loro studio, confermano l'efficacia dell'imaging WF/UWF nella diagnosi e follow-up della DR Diabetic Retinopathy, nelle uveiti, occlusioni vascolari, tumori endoculari, nella ROP Retinopathy of Prematurity, nelle degenerazioni periferiche con o senza rotture retiniche e di distacco retinico, oltre che nelle maggior parte delle patologie che interessano il polo posteriore [21].

- *Patel RD et al.* confermano le ricerche di altri studiosi nel ritenere che l'ischemia retinica può indurre e sostenere il DME Diabetic Macular Edema.

Nel loro studio l'associazione tra aree retiniche periferiche non perfuse, con o senza neovasi, e persistenza di DME è stata ben documentata e descritta [22].

- *Tan CS et al.* affermano che l'avvento della UWFA Ultra-Widefield Fluorescein Angiography ha permesso una più attenta valutazione dei processi vascolari corio-retinici, indicando nuove vie di trattamento in caso di DME [23].

- *Brown DM et al.* dimostrano che la modalità di

trattamento laser TRP Targeted Retinal Photocoagulation potrebbe sostituire, specialmente nella DR avanzata con DME, la panfotocoagulazione retinica, riducendone le inevitabili sequele visive.

Un trattamento selettivo delle aree retiniche sorgenti di VEGF suggerisce inoltre la positiva combinazione tra laser maculare, TRP e anti-VEGF, incoraggiandone la modalità d'utilizzo [24].

- *Leder HA et al.* hanno studiato e dimostrato l'utilità del UWF nelle vasculiti non infettive e nella Behçet.

Dalle loro indagini e dalla letteratura emerge che i vasi retinici prequatoriali possono determinare spesso leakage, ischemia, e generare neovasi difficili da individuare senza l'ausilio di una retinografia ad ampio campo [25,26].

- *Prasad et al.* già dal 2010 hanno studiato l'efficacia dell'UWFA nelle occlusioni di branca e emicentrali.

Nel loro lavoro riferiscono che UWF è essenziale per una migliore diagnosi, gestione e trattamento delle patologie vascolari.

Un'imaging esteso permette infatti d'individuare prima e con maggior precisione le aree non perfuse, di delimitare in modo accurato le aree target da fotocoagulare, di tutelare le aree retiniche ancora perfuse [27].

- *Madhusudhan S. e Beare N.*, dissertando sulla patogenesi dell'AMD Age Macular Degeneration, hanno confermato l'importanza dell'ipossia e dell'ischemia tissutale della retina periferica come fattori patogenetici di neovasi in corso di AMD [28].

- *Tan CS et al.*, confermando queste ricerche, ribadiscono che, con buona probabilità, l'indice più sensibile per l'AMD neovascolare è il riscontro di leakage retinico, più agevolmente evidenziabile in periferia se si utilizza UWFA.

Concludono tuttavia dicendo che l'associazione tra aree non perfuse in periferia e insorgenza di neovasi in area maculare in caso di AMD non è finora adeguatamente supportata da significatività rilevanti dal punto di vista statistico [29].

- *Patel CK et al.*, in una loro recente pubblicazione, affermano che le Skip areas nella ROP possono essere più agevolmente evidenziate ed efficacemente trattate con laser e/o anti-VEGF se si utilizza un'imaging

fluorangiografico UWFA [30].

- *Reznicek L et al.* hanno revisionato alla luce dell'UWF e dell'autofluorescenza gli studi di Shields et al. del 1995 per la diagnosi di melanoma maligno [31,32].

Gli studi di Shields identificavano cinque criteri da seguire nella diagnosi differenziale tra melanoma maligno e nevo benigno della coroide:

- 1) presenza di uno spessore >2 mm;
- 2) fluido sottoretinico;
- 3) presenza di sintomi clinici;
- 4) colorazione orange sulla superficie della neoformazione;
- 5) localizzazione ad una distanza di 3 mm dal nervo ottico [33].

Gli autori affermano che l'utilizzo dell'UWF migliora e rende più agevole la diagnosi differenziale per melanoma rispetto al tradizionale imaging.

Le performances dell'UWF hanno trovato inoltre po-

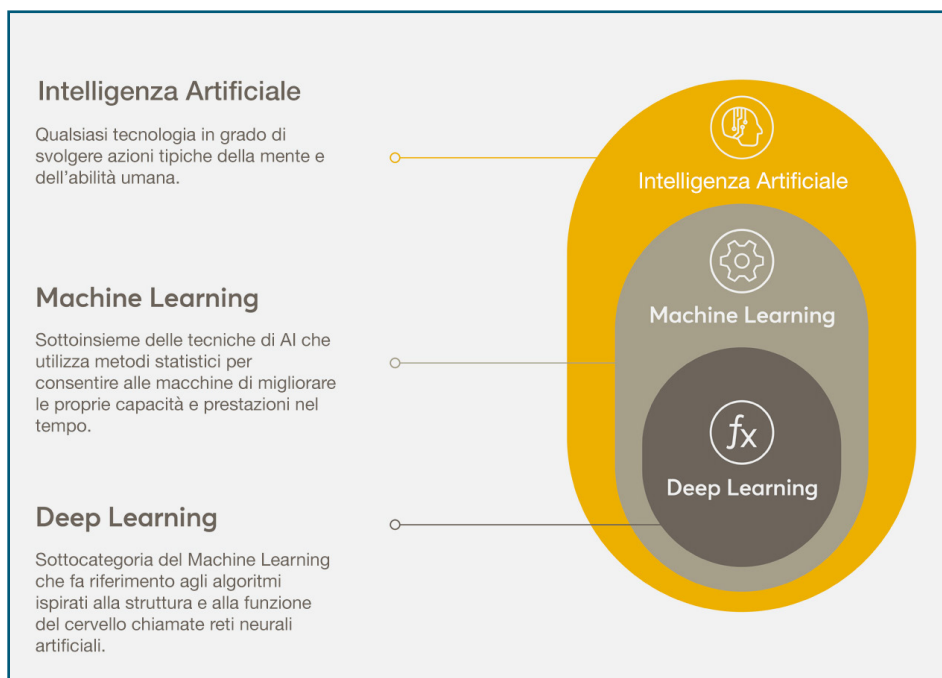


Fig. 8 - Intelligenza artificiale: Machine Learning e Deep Learning. (<https://userbot.ai/blog/cose-lintelligenza-artificiale/>).

sitiva applicazione nella malattia di Coats [34], di Von Hippel-Lindau [35], nel distacco di retina, permettendo oltretutto maggiori tutele in campo medico-legale.

### Intelligenza Artificiale

L'AI ha avuto inizio nel 1956 dopo un seminario tenutosi presso il Dartmouth College di Hanover, nella Contea di Grafton, nella Stato di New Hampshire, US [36].

Al quel workshop gli interventi di John McCarthy e



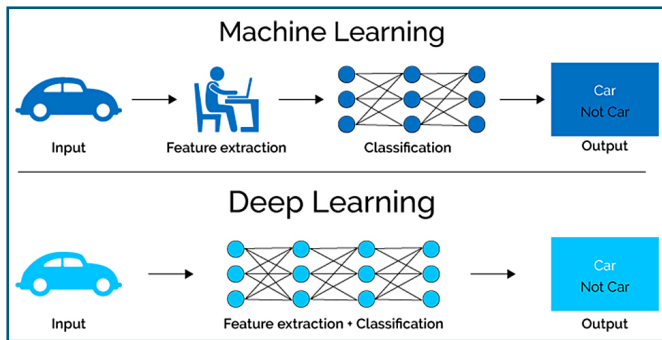


Fig. 9 - Struttura dell'organizzazione di Machine Learning e Deep Learning.  
[\(https://vitolavecchia.altervista.org/caratteristiche-e-differenza-tra-machine-learning-e-deep-learning/\)](https://vitolavecchia.altervista.org/caratteristiche-e-differenza-tra-machine-learning-e-deep-learning/)

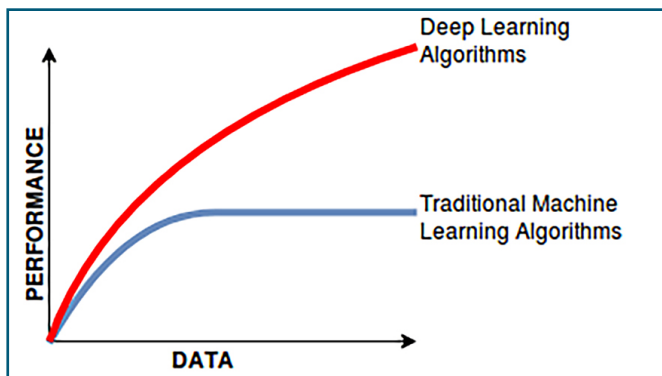


Fig. 11 - Grafici delle performance di Machine Learning e Deep Learning. Plot of Amount of Data (x-axis) vs. Performance (y-axis).  
 [\(https://www.datacamp.com/community/tutorials/machine-deep-learning\)](https://www.datacamp.com/community/tutorials/machine-deep-learning)

Marvin Minsky del MIT Massachusetts Institute of Technology, di Allen Newell e Herbert Simon della CMU Carnegie Mellon University, e di Arthur Samuel della IBM International Business Machines Corporation, dimostrarono inconfutabilmente i risultati promettenti dell'AI applicata ai computer per quanto riguarda il gioco a scacchi, la risoluzione di problemi algebrici e dei teoremi logici [36].

L'AI globalmente considerata comprende: Machine Learning ML e Deep Learning DL (Fig. 8).

Il termine ML è stato adoperato inizialmente nel 1959 da Arthur Samuel; in merito scriveva: "il computer dovrebbe avere la capacità di apprendere usando varie tecniche statistiche, senza essere programmato esplicitamente" [37>40].

La ML è in sostanza la capacità di una macchina ad apprendere sequenze e processi logico-informatici senza uno specifico programma di base. Esempi di ML sono i sistemi di visione artificiale o la capacità di un sistema computazionale nel riconoscere oggetti acquisiti digitalmente da sensori d'immagine [37].

L'apprendimento approfondito DL è invece uno dei

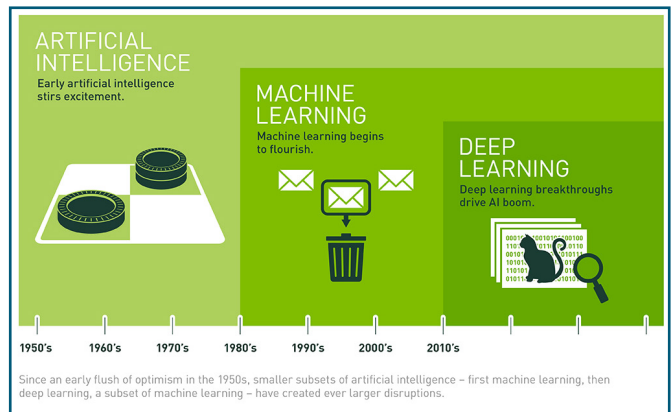


Fig. 10 - Evoluzione dell'Intelligenza Artificiale.  
 [\(https://tech.everyeye.it/articoli/speciale-deep-learning-neural-network-ai-qual-differenza-41269.html\)](https://tech.everyeye.it/articoli/speciale-deep-learning-neural-network-ai-qual-differenza-41269.html)

possibili approcci all'apprendimento automatico.

La DL è anche denominata apprendimento strutturato, profondo, gerarchico; in sostanza è una sottocategoria della ML e indica la branca dell'AI che utilizza gli algoritmi ispirati alla struttura e alla funzione del cervello umano, alle reti neurali, artificial neural network, organizzate a due o più strati, hidden layers, per elaborare informazioni in modo lineare (Fig. 9).

In altre parole DL è un livello più alto d'intervento dell'AI [37] (Fig. 10).

La rete neurale della DL è, infatti, organizzata come un insieme di neuroni artificiali connessi tra loro; sono progettati per essere "allenati" nel risolvere un particolare problema (Fig. 11).

Nel campo dell'apprendimento automatico, una rete neurale artificiale ANN, artificial neural network, è infatti un modello computazionale composto da più "neuroni" artificiali che si ispirano alla rete neurale biologica.

L'insieme dei neuronali nella DL, come già riferito, sono suddivisi a loro volta in gruppi, in layers (strato, livello), connessi tra loro a formare una rete complessa, come nel cervello umano.

Quando il numero di layers aumenta, la rete neurale è definita profonda, da cui il termine DL [37,38].

L'AI, basata sull'apprendimento approfondito DL, ha suscitato un enorme interesse, un'attenzione globale negli ultimi anni.

Si può affermare che la strada per lo sviluppo della scienza intercetterà sempre più AI, ne comprenderà le caratteristiche, utilizzando le sue performance.

La DL è stata ampiamente adottata nel riconoscimento d'immagini, in quello vocale, e nell'elaborazione del linguaggio. Un esempio sono i comandi vocali disponibili nelle automobili di ultima generazione per la gestione del telefono, del navigatore satellitare, e per



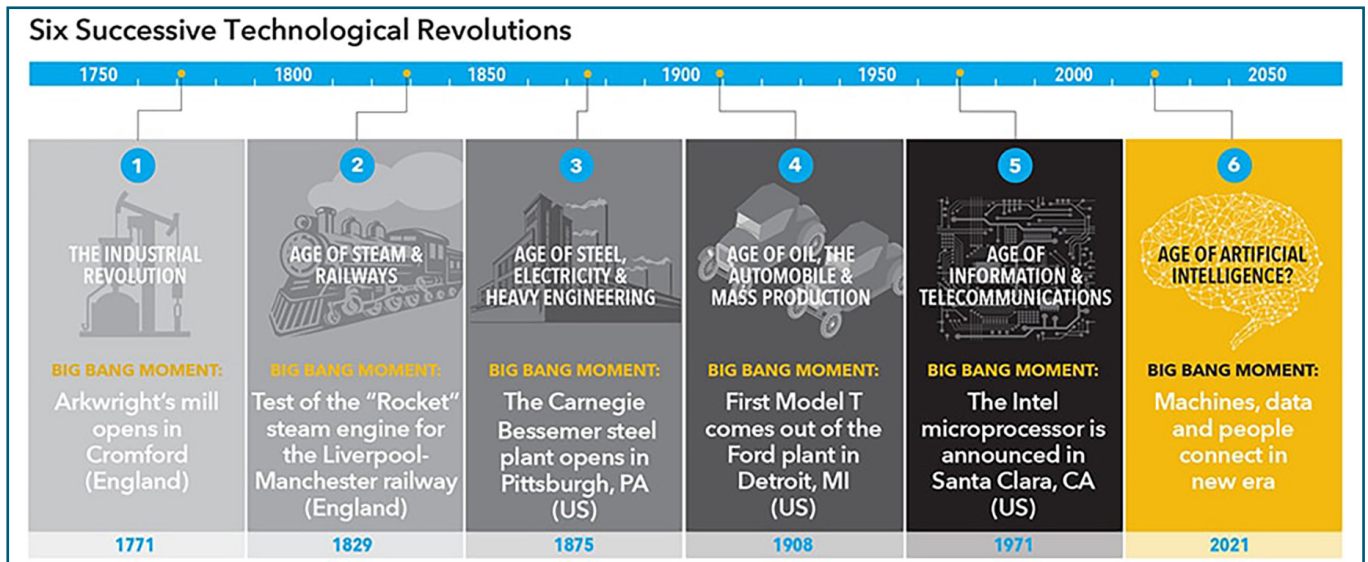


Fig. 12 - La successione delle sei rivoluzioni tecnologiche. (<https://www.capitalgroup.com>).

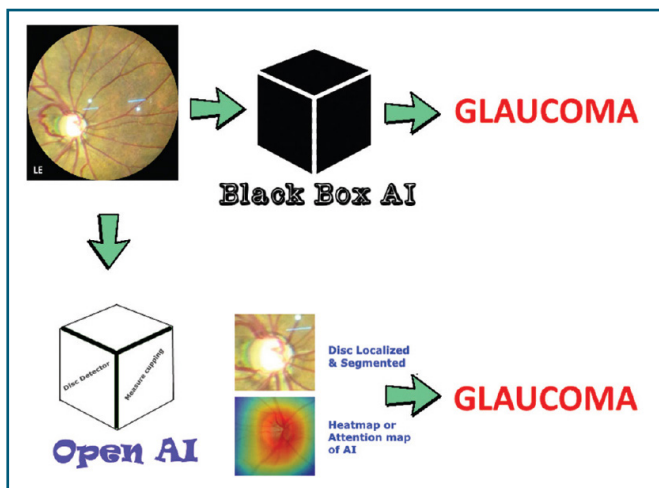


Fig. 13 - Black Box e White Box. (Akkara JD, Kuriakose A. Role of artificial intelligence and machine learning in ophthalmology. Kerala J Ophthalmol 2019;31:150-60).

molte altre funzioni, come gli ADAS Advanced Driver Assistance Systems, avanzati sistemi di guida assistita. L'avvento della AI è ritenuta a ragione da più parti la sesta rivoluzione industriale dopo la prima industria aperta a Cromford (England) nel 1771, l'età del vapore e delle rotaie con la prima locomotiva "Rocket" sulla ferrovia Liverpool-Manchester(England) nel 1829, gli anni dell'acciaio e dell'elettricità, con l'apertura dell'acciaieria Carnegie Bessemer a Pittsburgh (US) nel 1875, gli anni dell'automobile con la vendita del modello Ford T a Detroit (US)nel 1908, gli anni dell'informatica con il primo microprocessore Intel costruito a Santa Clara in California (US) nel 1971 (Fig. 12).

Il connubio tra AI e mondo sanitario sta muovendo i primi passi, con un impatto crescente sull'assistenza

medica. La DL nell'imaging oculare ha trovato iniziale utilizzo e successo nella telemedicina, offrendo un grande aiuto a monitorare le principali patologie e indirizzare le cure primarie. Le potenziali opportunità di AI nel mondo sanitario stanno tuttavia aprendo notevoli problematiche medico-legali e non poche perplessità da parte di medici e pazienti. Queste perplessità muovono dal fatto che DL utilizza algoritmi black-box, largamente diffusi, trovando inevitabili ostacoli e, in parte, condivisibili perplessità. Il modello black box è una scatola nera, leggibile solo in uscita (output) dopo una determinata sollecitazione in ingresso (input); il suo funzionamento interno è invisibile, rimane ignoto. La black box si contrappone al modello white box, dove il sistema è invece una scatola trasparente, sono note le componenti interne ed è chiaro il loro funzionamento.

Esiste un terzo modello, il grey box, in cui il sistema utilizza un approccio intermedio, misto, white box e black box (Fig. 13) [38].

Utilizzando l'apprendimento automatico, l'algoritmo può fare previsioni basate sui dati inseriti in fase di addestramento con due modalità, supervisionato o non supervisionato. L'apprendimento supervisionato consiste nel formare un modello da dati già etichettati, ottimizzando gli input per migliorare l'accuratezza delle sue previsioni, e accelerare così il processo di classificazione, utile per discriminare i risultati clinici.

L'apprendimento senza supervisione elabora dati senza etichetta, senza intervento dell'uomo. Finora, i metodi adottati nella maggior parte degli studi di ricerca sono in forma controllata; l'accuratezza e l'efficacia sono più affidabili in condizioni supervisionate [40].

- LeCun Y et al. riferiscono che l'avvento delle unità di

elaborazione GPU Graphics Processing Unit utilizzate da DL, permettono una maggiore potenza di elaborazione. DL è la tecnica di ML maggiormente diffusa, con più livelli di elaborazione e migliore rappresentazione dei dati a diversi livelli di astrazione anche grazie alle unità GPU [39>42].

L'elaborazione GPU, nota anche come VPU Visual Processing Unit, unità di elaborazione visiva, utilizza una tipologia di coprocessore specializzato nel rendering delle immagini grafiche.

A sua volta, nella computer grafica il rendering (restituzione grafica) si identifica nella "resa", cioè la capacità di generare un'immagine a partire da una descrizione matematica tridimensionale [43].

Il rendering entra in gioco nel montaggio video, giochi per computer, simulatori, effetti visuali per film e serie TV. L'AI in altre parole trova utilizzo crescente in tutti i campi dell'industria e del business (Fig. 14).

L'AI sta entrando anche nell'imaging in Oftalmologia migliorando i software degli OCTA Optical Coherence Tomography Angiography.

Un esempio è l'integrazione di AI nel controllo dei dati normativi per le misurazioni della densità capillare e del flusso. Le analisi statistiche integrate con AI potranno mostrare cambiamenti morfologici in conformità a immagini ad alta risoluzione OCTA, misurabili e confrontabili con i database nella gestione di patologie largamente diffuse come maculopatie, glaucoma, migliorando il trattamento e il tempismo nelle terapie intravitreali, specie in corso di membrane neovascolari [39,40].

I metodi di AI sono stati infatti applicati per facilitare il rilevamento precoce e automatico dei cambiamenti vascolari, oltre che nella previsione della progressione di molte lesioni patologiche [39].

Le black box sono un importante limite da superare per aumentare la fiducia del mondo sanitario verso l'utilizzo della AI in modo più diffuso.

In un prossimo futuro l'applicazione su larga scala della DL potrebbe rivoluzionare tutta la diagnostica in medicina e condizionare le scelte terapeutiche, con inevitabili ripercussioni sul business dei farmaci. L'AI, oltre a comprendere ML e DL, si manifesta in molte realtà informatiche:

- Il *Cognitive Computing* è una sottocategoria dell'AI che consente all'uomo di interagire con le macchine e parlare con esse. L'obiettivo è consentire a una macchina di simulare i processi umani, interpretare le

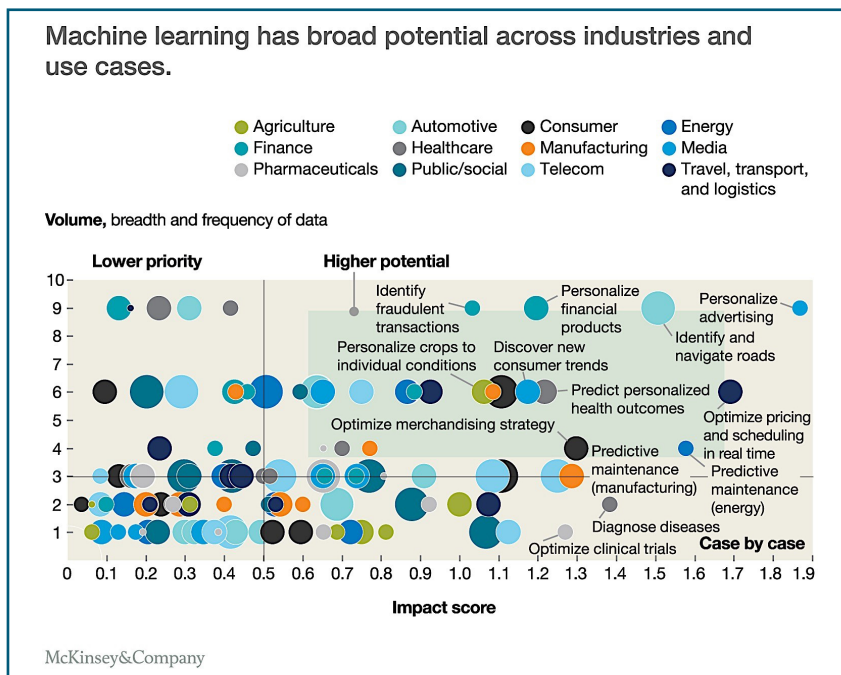


Fig. 14 - Campi di applicazione dell'Intelligenza Artificiale. (<https://www.pinterest.it/pin/429250026849000311>)

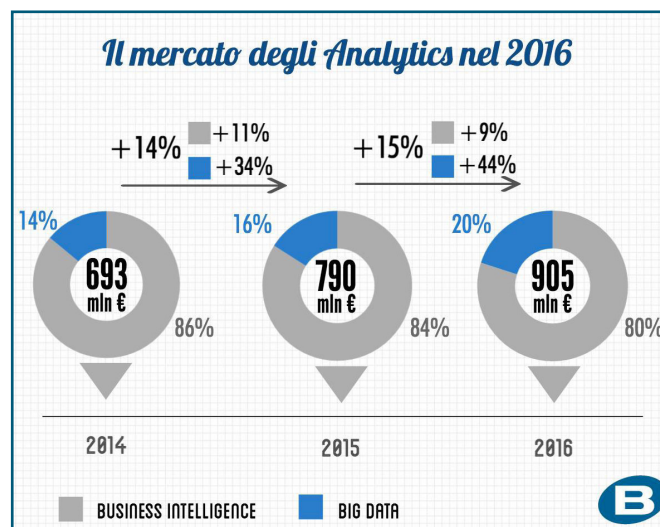


Fig. 15 - Risultati della ricerca dell'Osservatorio dei Big data Analytics e Business Intelligence della School of Management del Politecnico di Milano presentati al convegno Big data: guidare il cambiamento, liberare il valore. (<https://blog.bhuman.it/evoluzione-dei-big-data-in-italia-574bf09ae020>).

immagini e le conversazioni, per poi intervenire in modo coerente nella risposta;

- La *Computer Vision* o visione artificiale si basa sul riconoscimento di pattern e sull'apprendimento profondo al fine di riconoscere oggetti e/o persone presenti in una foto o in un video. E' l'insieme dei processi che mirano a creare un modello approssimato del mondo

reale (3D) partendo da immagini bidimensionali (2D); lo scopo principale della visione artificiale è quello di riprodurre la vista umana;

- *Il Natural Language Processing (NLP)* è la capacità dei computer di analizzare, comprendere e generare il linguaggio umano, la lingua parlata; in altri termini consente di comunicare con i computer utilizzando il normale linguaggio parlato per eseguire le più disparate attività.

### Big Data & AI

Il vero carburante dell'AI sono i dati immessi da analizzare. Maggiori sono i dati migliore sarà l'elaborazione finale. La massa dei dati quando diventa di grandi entità è etichettata come Big Data (Fig. 15).

Il termine Big Data fu adoperato nel 1998 per la prima volta da John Mashey, al tempo Chief Scientist di SGI, Silicon Graphics Inc, produttore americano di computer ad alte prestazioni [45].

In statistica e informatica il termine Big Data (grandi masse di dati o megadati) [46], indica un'ampia raccolta di informazioni per volume, velocità e varietà da richiedere tecnologie complesse e l'ausilio di metodi analitici per riuscire a trarne utilità [47].

Nel mondo dei Big Data si è passati velocemente dal modello 3 V, Volume, Velocità e Varietà, elaborato nel 2001 da Doug Laney, analista del Gartner Blog Network, al modello 5 V, con l'aggiunta di altre due caratteristiche, Veridicità e Valore.

Brevemente vediamo le caratteristiche:

- *Il Volume è la quantità dei dati;*
- *La Velocità è la rapidità d'acquisizione;*
- *La Varietà rappresenta la coesistenza dei dati eterogenei provenienti da differenti fonti, human o machine, più o meno strutturati e organizzati in maniera e in formati differenti;*
- *La Veridicità coincide con le esigenze della qualità del dato; impedisce che i risultati siano privi di significato. Il sistema fa entrare con un "si" i dati idonei allo scopo dell'analisi, ed esclude con un "no" i dati corrotti, che richiedono ulteriori elaborazioni;*
- *Il Valore si riferisce alla capacità di trasformare i dati nel valore effettivo, che migliora il business in senso lato (Fig. 16).*

Con il passare del tempo, nuove caratteristiche si sono aggiunte al modello 5V, ad esempio:

- *La Variabilità si riferisce alla possibilità di inconsistenza dei dati;*
- *La Complessità è la dimensione del dataset.*

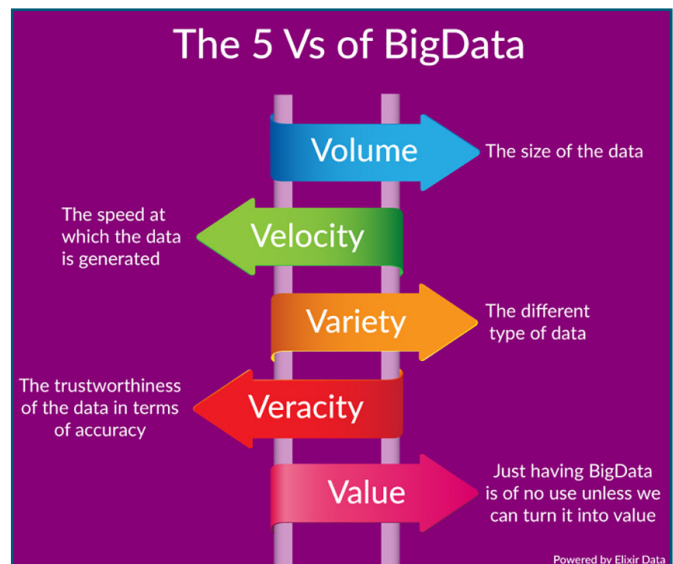


Fig. 16 - La 5 V dei Big Data. (<https://www.xenonstack.com/blog/streaming-integration-solution-platform/>).

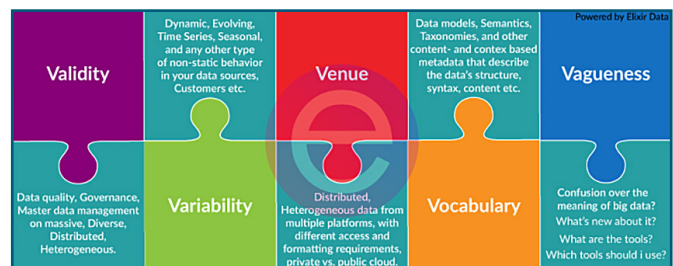


Fig. 16 bis - Caratteristiche aggiuntive dei Big Data. (<https://www.xenonstack.com/blog/streaming-integration-solution-platform/>).

Per la complessità dei Big Data è nata "la scienza dei dati" che mette in relazione informazioni eterogenee, strutturate e non strutturate, per estrarre correlazioni e fare previsioni.

La disciplina può essere vista come un'evoluzione dei tradizionali metodi di business intelligence, allargata al trattamento di quantità di dati ancor più variegata e, soprattutto, più voluminose [47].

Il termine "Scienza dei dati" è stato introdotto nel 1974, dall'informatico danese Peter Naur, (25 ottobre 1928 – 3 gennaio 2016), vincitore del Premio Turing, pioniere dell'informatica, nel suo libro "Concise Survey of Computer Methods" [48,49].

Il volume della ricerca biomedica sta aumentando rapidamente; solo una piccola parte dei dati raccolti dalla ricerca si traduce però in cure di routine.

Un'analisi del National Academy of Medicine ha rilevato che sono necessari 17 anni affinché il 14% dei risultati della ricerca passi alla pratica clinica [50].

I dati, sebbene necessari, non sono sufficienti da soli



per trasformarsi in pratica medica.

Framework è un termine della lingua inglese che può essere tradotto come intelaiatura o struttura; in informatica e nello sviluppo software, è un'architettura logica di supporto su cui un software può essere progettato e realizzato.

Un framework comunemente usato da AI è la gerarchia DIKW "data, information, knowledge, and wisdom", dati, informazioni, conoscenze e saggezza. Tali concetti risalgono agli anni Ottanta [51,52].

- *Damman O.* recentemente ha proposto di modificare DIKW in DIEK "data, information, evidence, and knowledge" dati, informazioni, prove e conoscenze, per accentuare l'importanza da attribuire alle prove.

In questo quadro, per portare una qualche conoscenza, i dati devono essere pertinenti, solidi, ripetibili e riproducibili [53].

In questo processo di cernita e analisi dei dati l'AI gioca un ruolo fondamentale; i Big data sono l'elemento fondamentale e necessario di ogni applicazione e ricerca basata su AI.

AI e Big data sono in altri termini il soggetto e il predicato necessari per dare inizio a qualunque processo informatico basato su grandi numeri con l'elaborazione di una mediazione intelligente non dovuta all'uomo.

## Conclusioni & Considerazioni

L'intelligenza artificiale ha notevolmente rivoluzionato il nostro stile di vita. AI ha modificato molti aspetti della società moderna, come il riconoscimento degli oggetti nelle immagini, la traduzione delle lingue in tempo reale, la manipolazione dei dispositivi tramite la voce. Un esempio sono Siri di Apple, Amazon Alexa e Microsoft Cortana.

Studi recenti indicano che AI ha un potenziale sorprendente nell'eseguire molto meglio degli esseri umani alcuni compiti, in particolare nel campo del riconoscimento delle immagini.

Le Nazioni Unite hanno recentemente riferito che metà dell'umanità è connessa a Internet, con una forte crescita in Africa e nei paesi in via di sviluppo economico [54].

Un così vasto aumento di dati e connettività offre grandi opportunità.

La quantità di dati nell'imaging in Oftalmologia cresce in modo esponenziale; l'analisi e l'elaborazione di questi dati richiede grande dispendio di energie.

L'invecchiamento della popolazione è un dato demografico presente in tutto il mondo, e le malattie invalidanti la vista sono destinate ad aumentare rapidamente.

I metodi di diagnosi convenzionali dipendono enormemente dall'esperienza e dalle conoscenze professionali

dei medici; è tuttavia un dato statistico confermato che la possibilità di errore possa essere maggiormente elevata utilizzando solo il capitale umano.

L'integrazione tra AI e Oftalmologia offre la possibilità di aumentare la certezza diagnostica e allargare la platea dei pazienti, con un impatto clinicamente significativo. Numerosi studi hanno dimostrato che gli algoritmi DL sono molto attendibili se applicati all'analisi istopatologica della mammella [55], per la classificazione del cancro della pelle [56], la previsione del rischio di malattie cardiovascolari [57] e nel rilevare il cancro del polmone [58].

In Oftalmologia le ricerche a favore dell'integrazione di AI sono numerose.

- *Gulshan V et al.* hanno sperimentato con successo la validazione degli algoritmi DL nella diagnosi retinica della DR [59].

- *Quelleg G et al.* si sono cimentati nel convalidare la possibilità di eseguire uno screening efficace utilizzando DL per la DR [60].

- *Caixinha M et al.* hanno studiato la possibilità, l'efficacia e i vantaggi dell'utilizzo di DL nella visione artificiale [61].

- *E. Rabimy* ha infine tracciato le linee guida dell'utilizzo della AI in Oftalmologia [62].

La lista delle pubblicazioni potrebbe ancora continuare. Se si esegue una ricerca su PubMed, fino a settembre 2018, si trovano ben 243 lavori inerenti AI e patologie oftalmologiche [63].

Le patologie maggiormente studiate sono DR, glaucoma, AMD e cataratta.

Molti sono i progressi ancora da compiere e le implementazioni che AI potrà avere in futuro.

Le applicazioni di DL si sono avvicinate al problema della classificazione delle patologie utilizzando un sistema binario che prevede due risposte, sì o no, presente o assente.

Le patologie retiniche in concreto sono spesso non isolate, coesistendo danni retinici multipli.

Un modello DL addestrato per rilevare l'AMD non considererà per esempio il glaucoma, perché ha solo la capacità di discriminare macule on-AMD da macule off-AMD.

- *Choi J.Y. et al.* hanno applicato DL per rilevare con fotografie del fondo con diverse malattie della retina in modo automatico. Quando il modello AI proposto era di fronte a solo immagini di retine normali o DR, l'accuratezza della classificazione era 87,4%; scendeva drasticamente al 30,5% se venivano proposte più patologie contemporaneamente [64].

Per migliorare ulteriormente l'applicabilità dell'IA nella pratica clinica si dovranno compiere maggiori sforzi,



costruire sistemi intelligenti in grado di rilevare diverse malattie della retina, senza diminuire l'accuratezza diagnostica [63].

La necessità di enormi quantità di dati rimane il problema fondamentale. Ancora non esistono archivi di Big data sufficienti per tutte le patologie. Le immagini che rappresentano le varie progressioni delle patologie retiniche, o malattie rare, sono ancora insufficienti.

Tutte le caratteristiche della popolazione, l'esistenza di varie malattie sistemiche, e i diversi fenotipi della stessa patologia non sono ancora adeguatamente considerati. Per tale limitazione i dati in entrata, input, possono essere non pienamente identificati.

Queste considerazioni non devono far pensare che siamo agli albori di AI in medicina [63].

I progressi nel campo di AI sono tumultuosi, procedono inarrestabili e con andamento logaritmico.

Il passaggio verso una cultura sempre più online e interamente digitale potrebbe comportare la rinuncia della ricerca tradizionale, perdendo la personalizzazione nei risultati.

AI deve essere considerata un'opportunità e non un ostacolo.

Per essere i protagonisti di questo cambiamento culturale già in atto e comunque inarrestabile, sono necessarie una sapiente gestione e un'attenta ottimizzazione dei risultati che AI può fornire, avendo presente, come obiettivo primario il bene del malato, a cui deve tendere sempre ogni azione del medico. ■

## REFERENCES

- 1) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. ETDRS report number 7. *Ophthalmology*. 1991 May;98(5 Suppl):741-56.
- 2) Marcus Hutter, *Universal Artificial Intelligence*, Berlin, Springer, 2005, ISBN 978-3-540-22139-5.
- 3) <https://www.ibm.com/it>.
- 4) Sciuto D. *Introduzione ai sistemi informatici*, Milano, McGraw-Hill, 2002.
- 5) Lucente A. *Evoluzione della fotografia retinica e Imaging Widefield*. *Oftalmologia domani Anno IX – 2018*.
- 6) Lucente A. *Anatomia vascolare retinica Angio-OCT, Slabs di decorrelazione & Intelligenza artificiale*. *Oftalmologia domani Anno X – 2019*.
- 7) Diabetic retinopathy study. Report Number 6. Design, methods, and baseline results. Report Number 7. A modification of the Airlie House classification of diabetic retinopathy. Prepared by the Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981;21(1 Pt 2):1-226.
- 8) Nordenson J.W. Augenkamera zum stationarem Ophthalmoskop von Gulstrand Berl. *Dtsch.Ophthalm* 1925; Ges. 45. 278.
- 9) Webb RH, Hughes GW, Pomerantzeff O. Flying Spot TV Ophthalmoscope. *Appl Opt* 1980 Sep;19(17):2991-7.
- 10) <https://www.opticianonline.net/cet-archive/188>.
- 11) Clark TM. Retinal photography and angiography via film and digital imaging techniques. In: Arevalo JF, ed. *Retinal angiography and optical coherence tomography*, 1st ed. New York: Springer, 2008; chap. 1.
- 12) Lotmar W. A fixation lamp for panoramic fundus pictures (author's transl) [in German]. *Klin Monbl Augenheilkd* 1977;170:767-74.
- 13) Pomerantzeff O. Equator-plus camera. *Invest Ophthalmol* 1975; 14:401-06.
- 14) Schwartz SD, Harrison SA, Ferrone PJ, Trese MT. Telemedical evaluation and management of retinopathy of prematurity using a fiber-optic digital fundus camera. *Ophthalmology* 2000;107:25-8.
- 15) Wu C, Petersen RA, VanderVeen DK. RetCam imaging for retinopathy of prematurity screening. *J AAPOS* 2006;10: 107-11.
- 16) Azad R, Chandra P, Khan MA, Darswal A. Role of intravenous fluorescein angiography in early detection and regression of retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2008;45:36-9.
- 17) Pe'er J, Sancho C, Cantu J, et al. Measurement of choroidal melanoma basal diameter by wide-angle digital fundus camera: a comparison with ultrasound measurement. *Ophthalmologica* 2006;220:194-7.
- 18) Staurengi G, Viola F, Mainster MA, et al. Scanning laser ophthalmoscopy and angiography with a wide-field contact lens system. *Arch Ophthalmol* 2005;123:244-52.
- 19) Spaide RF, Orlock DA, Herrmann-Delemazure B, et al. Wide-angle indocyanine green angiography. *Retina* 1998; 18:44-9.
- 20) Ultra-Wide Imaging True colour ultra-widefield imaging is now a reality in practice, writes independent optometrist Craig McArthur. *Product Focus* 2018, 16 March [opticianonline.net](http://opticianonline.net).
- 21) Samir S Shoughy, J Fernando Arevalo, Igor Kozak. Update on wide-and ultra-widefield retinal imaging. *Indian J of Ophthalmology* 2015.
- 22) Wessel MM, Nair N, Aaker GD, Ehrlich JR, D'Amico DJ, Kiss S. Peripheral retinal ischaemia, as evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography, is associated with diabetic macular oedema o edema?????. *Br J Ophthalmol* 2012;96:694-8.
- 23) Tan CS, Sadda SR, Hariprasad SM. Ultra-widefield retinal imaging in the management of diabetic eye diseases. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2014;45:363-6.
- 24) Brown DM, Ou WC, Wong TP, Kim RY, Croft DE, Wyckoff CC; DAVE Study Group. Targeted Retina Photocoagulation for Diabetic Macular Edema with Peripheral Retinal Nonperfusion: Three-Year Randomized DAVE Trial. *Ophthalmology*. 2018 May;125(5):683-690.
- 25) Leder HA, Campbell JP, Sepah YJ, Gan T, Dunn JP, Hatef E, et al. Ultra-wide-field retinal imaging in the management of non-infectious retinal vasculitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2013;3:30.
- 26) Mesquida M, Llorenç V, Fontenla JR, Navarro MJ, Adán A. Use of ultra-wide-field retinal imaging in the management of active Behçet retinal vasculitis. *Retina* 2014;34:2121-7.
- 27) Prasad PS, Oliver SC, Coffee RE, Hubschman JP, Schwartz SD. Ultra

## REFERENCES

- wide-field angiographic characteristics of branch retinal and hemi-central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117:780-4.
- 28) Madhusudhan S, Beare N. Wide-field fluorescein angiography in wet age-related macular degeneration. *The Scientific World Journal Vol* 2014, Article ID 536161,7 pages.
  - 29) Tan CS, Heussen F, Sadda SR. Peripheral autofluorescence and clinical findings in neovascular and non-neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120:1271-7.
  - 30) Patel CK, Fung TH, Muqit MM, Mordant DJ, Brett J, Smith L, et al. Non-contact ultra-widefield imaging of retinopathy of prematurity using the Optos dual wavelength scanning laser ophthalmoscope. *Eye (Lond)* 2013;27:589-96.
  - 31) Reznicek L, Stumpf C, Seidensticker F, Kampik A, Neubauer AS, Kernt M. Role of wide-field autofluorescence imaging and scanning laser ophthalmoscopy in differentiation of choroidal pigmented lesions. *Int J Ophthalmol* 2014;7:697-703.
  - 32) Shields CL, Shields JA, Kiratli H, De Potter P, Cater JR. Risk factors for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesions. *Ophthalmology* 1995;102:1351-61.
  - 33) Kernt M, Schaller UC, Stumpf C, Ulbig MW, Kampik A, Neubauer AS. Choroidal pigmented lesions imaged by ultra-wide-field scanning laser ophthalmoscopy with two laser wavelengths (Optomap). *Clin Ophthalmol* 2010;4:829-36.
  - 34) Kang KB, Wessel MM, Tong J, D'Amico DJ, Chan RV. Ultra-widefield imaging for the management of pediatric retinal diseases. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2013;50:282-8.
  - 35) Haddad NM, Cavallerano JD, Silva PS. Von hippel-lindau disease: A genetic and clinical review. *Semin Ophthalmol* 2013;28:377-86.
  - 36) Marcus Hutter. *Universal Artificial Intelligence*, Berlin, Springer, 2005, ISBN 978-3-540-22139-5.
  - 37) Gardner A. *An Artificial Intelligence Approach to Legal Reasoning*, 0262071045, 9780262071048 MIT 1987.
  - 38) D. Sciuto. *Introduzione ai sistemi informatici*, Milano, McGraw-Hill, 2002.
  - 39) Hutchinson A, McIntosh A, Peters J, et al. Effectiveness of screening and monitoring tests for diabetic retinopathy: a systematic review. *Diabet Med.* 2000;17(7):495-506.
  - 40) LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature.* 2015; 521(7553): 436-444.
  - 41) Andrew S. Glassner. *Principles of Digital Image Synthesis*. <http://books.google.com>.
  - 42) ????????? Glassner (1995). *Principles Of Digital Image Synthesis*. Morgan Kaufmann. ISBN 1-55860-276-3.
  - 43) Cecilia S. Lee, Ariel J. Tyring, Yue Wu, sa Xiao, Ariel S. Rokem, Nicolaas P. DeRuyter, Qinqin Zhang, Adnan Tufail, Ruikang K. Wang, & Aaron Y. Lee. Generating retinal flow maps from structural optical coherence tomography with artificial intelligence. *Scientific RepoRts* (2019) 9:5694.
  - 44) "Big Data ... and the Next Wave of InfraStress", di John Mashey per SGI, [http://static.usenix.org/event/usenix99/invited\\_talks/mashey.pdf](http://static.usenix.org/event/usenix99/invited_talks/mashey.pdf).
  - 45) Andrea De Mauro, Marco Greco e Michele Grimaldi, A Formal definition of Big Data based on its essential features, in *Library Review*, vol. 65, n° 3, 2016, pp. 122-135.
  - 46) Jacobs, A. *The Pathologies of Big Data*, ACMQueue, 6 luglio 2009.
  - 47) Gianluca Ferrari. Il vero significato dei "Big data", su [searchcio.techtarget.it](http://searchcio.techtarget.it), 14 giugno 2011.
  - 48) Peter Naur, *The science of datalogy*, in *Communications of the ACM*, vol. 9, n° 7, 1966.
  - 49) Peter Naur, *Concise Survey of Computer Methods*, Studentlitteratur, 1974.
  - 50) Westfall JM, Mold J, Fagan L. Practice-based research: 'blue highways' on the NIH roadmap. *JAMA.* 2007;297(4):403-6.
  - 51) Zeleny M. Management support systems: towards integrated knowledge management. *Hum Syst Manage.* 1987;7(1):59-70.
  - 52) Ackoff RL. From data to wisdom. *J Appl Syst Anal.* 1989;16(1989):3-9.
  - 53) Dammann O. Data, information, evidence, and knowledge: a proposal for health informatics and data science. *Online J Public Health Inform.* 2019; 10(3):e224.
  - 54) More than half of global population now online: UN. *Globe post*; 2017. <https://theglobepost.com/2018/12/07/half-of-population-online/>. Accessed 27 June 2019.
  - 55) B. E. Bejnordi, G. Zuidhof, M. Balkenhol et al., "Contextaware stacked convolutional neural networks for classification of breast carcinomas in whole-slide histopathology images," *Journal of Medical Imaging*, vol. 4, no. 4, article 44504, 2017.
  - 56) A. Esteva, B. Kuprel, R.A. Novoaetal., "Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks," *Nature*, vol. 542, no. 7639, pp. 115-118, 2017.
  - 57) S. F. Weng, J. Reys, J. Kai, J. M. Garibaldi, and N. Qureshi, "Can machine-learning improve cardiovascular risk prediction using routine clinical data?" *PLoS One*, vol.12, no.4, Article ID e 174944, 2017.
  - 58) B. van Ginneken, "Fifty years of computer analysis in chest imaging: rule-based, machine learning, deep learning," *Radiological Physics and Technology*, vol. 10, no. 1, pp. 23-32, 2017.
  - 59) V. Gulshan, L. Peng, M. Coram et al., "Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs," *JAMA*, vol. 316, no. 22, p. 2402, 2016.
  - 60) G. Quellec, K. Charri`ere, Y. Boudi, B. Cochener, and M. Lamard, "Deep image mining for diabetic retinopathy screening," *Medical Image Analysis*, vol.39,pp.178-193,2017.
  - 61) M.Caixinha and S.Nunes, "Machine learning techniques in clinical vision sciences," *Current Eye Research*, vol.42,no.1, pp. 1-15, 2017.
  - 62) E. Rahimy, "Deep learning applications in ophthalmology," *Current Opinion in Ophthalmology*, vol. 29, no. 3, pp. 254- 260, 2018.
  - 63) Wei Lu, YanTong, Yue Yu, Yiqiao Xing, Changzheng Chen, and Yin Shen, "Applications of Artificial Intelligence in Ophthalmology: General Overview", *Hindawi Journal of Ophthalmology Volume* 2018, Article ID 5278196, 15 pages.
  - 64) J. Y. Choi, T. K. Yoo, J. G. Seo, J. Kwak, T. T. Um, and T. H. Rim, "Multi-categorical deep learning neural network to classify retinal images: a pilot study employing small database," *PLoS One*, vol. 12, no. 11, Article ID e187336, 2017.

# Variazione del potere corneale dopo intervento di cataratta



Maddalena De Bernardo, Olga D'Aniello, Sergio Pagliarulo, Nicola Rosa  
Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Salerno, Baronissi, Salerno, Italia

**Obiettivo:** Verificare se le modifiche indotte dal taglio corneale, in caso di intervento di cataratta, oltre a provocare una differenza di astigmatismo, provochino una variazione del potere corneale (Km), che potrebbe influenzare il calcolo della lente intraoculare.

**Metodi:** Sono stati inclusi nel presente studio 274 occhi di 137 pazienti (68 maschi). Tutti i pazienti prima della chirurgia sono stati sottoposti ad un esame oftalmologico completo, inclusa biometria con IOLMaster. Le stesse valutazioni sono state ripetute in entrambi gli occhi il giorno prima della chirurgia per cataratta dell'altro occhio, eseguita almeno 2 mesi dopo il primo. Sono state valutate le differenze di Km nel primo occhio operato e sono stati utilizzati come controlli i dati del secondo occhio da operare.

**Risultati:** le differenze di Km negli occhi operati variavano tra  $-1,97$  e  $+1,96$  diottrie (D) (in media  $-0,01 \pm 0,42$  D) ( $P=0,98$ ); negli occhi non operati variavano da  $-0,86$  a  $+1,08$  D (in media  $0,02 \pm 0,26$  D) ( $P=0,42$ ).

**Conclusioni:** La moderna tecnica di facoemulsificazione sembra non indurre cambiamenti in Km e quindi non influenzare il calcolo del potere della IOL da impiantare.

**Keywords:** potere corneale, cataratta, facoemulsificazione, IOLMaster.

## Introduzione

La causa principale della cecità è dovuta a cataratta e la sua estrazione è una delle operazioni chirurgiche più comunemente eseguite al mondo<sup>1</sup>. Oggi la chirurgia della cataratta, grazie alla tecnica di facoemulsificazione, ai miglioramenti del calcolo delle lenti intraoculari (IOL) e della produzione delle IOL, è considerata una delle procedure più efficaci in oftalmologia.

Il calcolo del potere della IOL si basa principalmente sulla misurazione preoperatoria della curvatura corneale media (Km), della lunghezza assiale (AL) e sulla stima della posizione effettiva della lente<sup>2-4</sup>. In alcuni casi queste misurazioni potrebbero non essere affidabili, come ad esempio in occhi che hanno subito un intervento di chirurgia refrattiva corneale<sup>5-10</sup> o in occhi in cui

siano presenti irregolarità corneali<sup>11,12</sup>.

Poiché queste misurazioni sono eseguite prima della chirurgia, normalmente non prendono in considerazione eventuali cambiamenti che potrebbero essere dovuti alla procedura dell'intervento chirurgico stesso, come le variazioni di curvatura corneale. È ben noto che il taglio chirurgico può indurre modifiche nell'astigmatismo corneale<sup>13,14</sup>, ma non abbiamo trovato studi che abbiano focalizzato la loro attenzione su eventuali cambiamenti nel Km.

Abbiamo invece pubblicato recentemente uno studio in cui abbiamo dimostrato una diminuzione della lunghezza assiale dopo intervento di cataratta<sup>15</sup>.

Lo scopo di questo studio è stato di verificare se le modifiche indotte dal taglio corneale, in caso di intervento

**TABELLA 1 - VALUTAZIONE DEL POTERE CORNEALE**

	Prima		Dopo		P
	Range	Media± DS	Range	Media± DS	
Occhio operato	40,66-48,12	44,05±1,56	41,19-48,29	44,05±1,52	0,98
Occhio controlaterale	40,53-48,36	44,10±1,52	40,44-49,03	44,11±1,55	0,42

di cataratta, oltre a provocare una differenza di astigmatismo, provochino una variazione del potere corneale (Km), che potrebbe influenzare il calcolo della lente intraoculare.

### Metodi

Nel presente studio sono stati inclusi i pazienti in attesa di un intervento di cataratta bilaterale. Sono stati inclusi nel presente studio solo gli occhi senza precedente chirurgia oculare, con mezzi oculari che permettevano la valutazione con IOLMaster, senza glaucoma, cicatrici corneali o altre malattie oculari o sistemiche che avrebbero potuto alterare i risultati dello studio e gli occhi che sono stati sottoposti ad un intervento chirurgico senza complicanze. L'intervallo di tempo per la chirurgia dell'occhio controlaterale è stato di almeno 2 mesi. Sono stati valutati gli occhi operati, gli occhi controlaterali sono stati utilizzati come controllo.

Sulla base di questi criteri, sono stati inclusi nello studio 274 occhi di 137 pazienti (68 maschi). Prima di eseguire il primo intervento chirurgico di cataratta, entrambi gli occhi dei pazienti sono stati sottoposti ad un esame oftalmologico completo, compresa una valutazione con IOLMaster (5.4.4.0006; Carl Zeiss Meditec AG). Le stesse valutazioni sono state ripetute in entrambi gli occhi il giorno prima dell'operazione

all'occhio controlaterale.

Tutti gli interventi sono stati eseguiti con la stessa procedura chirurgica. L'incisione corneale è stata realizzata con un bisturi precalibrato da 3,0 mm a ore 12.00. È stata eseguita una capsuloressi continua e curvilinea di circa 5,0 mm di diametro con ago piegato di 25 G e pinza per capsuloressi. Dopo idrodissezione, facoemulsificazione endocapsulare del nucleo ed aspirazione, è stata impiantata una IOL (PCB00; Abbot Medical Optics, Santa Ana, CA, USA). È stata eseguita idrochiusura delle brecche chirurgiche senza sutura della cornea e l'occhio è stato bendato. Nessuno degli occhi ha subito incisione limbare rilassante o qualsiasi altra incisione corneale oltre a quella corneale superiore e alla paracentesi.

Le misurazioni del Km dell'occhio operato ottenute prima dell'intervento e 2 mesi dopo la chirurgia sono state confrontate con le stesse misurazioni ottenute nell'occhio controlaterale nello stesso intervallo di tempo. È stata eseguita una valutazione statistica utilizzando t-test per dati appaiati e una valutazione Bland-Altman.

### Risultati

Le misurazioni relative agli occhi operati e agli occhi controlaterali, prima della chirurgia e almeno 2 mesi dopo la chirurgia, sono riportate nella tabella 1 e nei

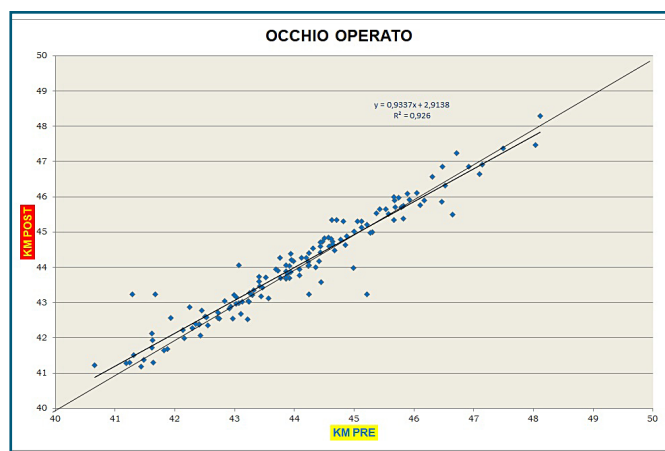


Fig. 1 - Grafico a dispersione, paragone tra le misurazioni del km (in diottrie) prima dell'operazione di cataratta (asse orizzontale) e 2 mesi dopo (asse verticale).

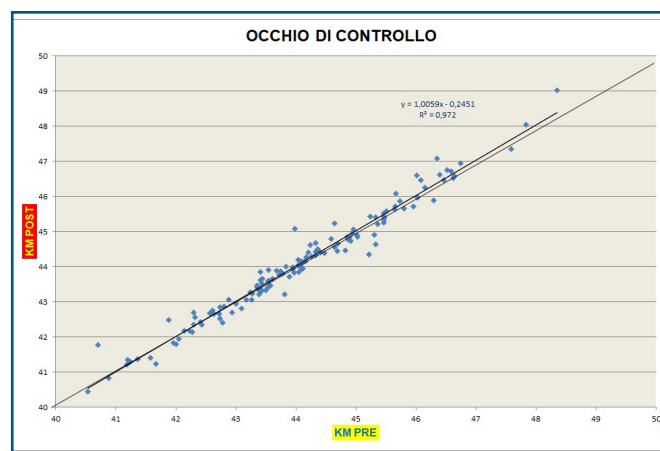


Fig. 2 - Grafico a dispersione, paragone tra le misurazioni del km (in diottrie) prima dell'intervento dell'occhio controlaterale e 2 mesi dopo.



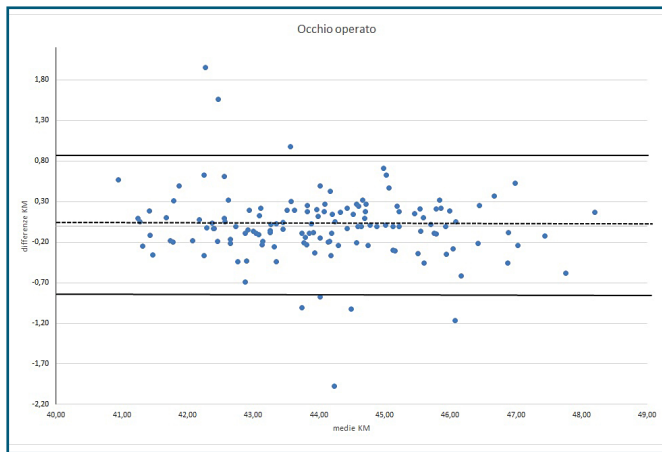


Fig. 3 - Diagramma di Bland & Altman, analisi di Km dell'occhio operato.

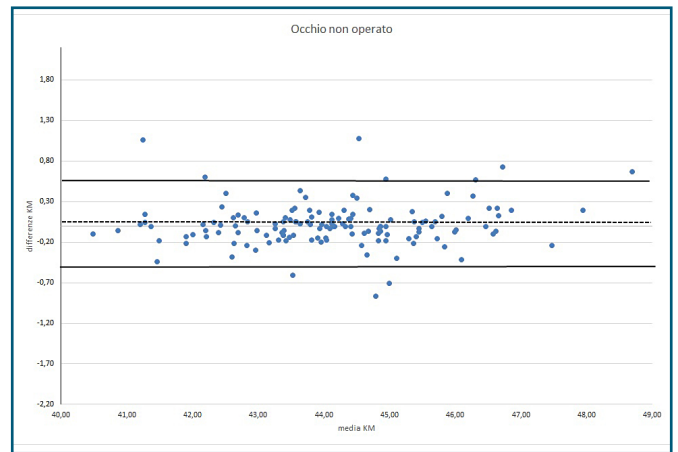


Fig. 4 - Diagramma di Bland & Altman, analisi di Km dell'occhio controlaterale.

grafici 1-4. Secondo questi risultati, negli occhi operati c'è stata una variazione non significativa nel Km con una differenza da -1,97 a +1,96 D (media -0,01 ±0,42 D) (P=0,98); negli occhi non operati c'è stato un aumento non significativo del Km, con una differenza da -0,86 a +1,08 D (media 0,02 ±0,26) (P=0,42).

### Discussione

Per misurare il potere della IOL da inserire nell'occhio nel caso di estrazione della cataratta misuriamo il valore di Km nel pre-operatorio. È ben noto che l'astigmatismo corneale potrebbe essere influenzato dal taglio corneale. Per questo motivo diversi autori hanno concentrato la loro attenzione su come ridurre al minimo l'insorgenza di astigmatismo dopo l'intervento chirurgico, valutando l'astigmatismo presente prima<sup>16-18</sup> e dopo l'intervento chirurgico<sup>19-23</sup>. A tal fine è d'obbligo effettuare un'analisi vettoriale<sup>24</sup>. Tuttavia, poiché tale argomento è stato già ampiamente trattato nella

letteratura internazionale<sup>19-23,25</sup> abbiamo deciso di non eseguire tale analisi in quanto non si apporterebbero nuove informazioni.

Teoricamente, l'incisione della cornea potrebbe alterare non solo l'astigmatismo, ma anche la curvatura corneale. Se questo fosse vero, la variazione dovrebbe essere presa in considerazione quando calcoliamo il potere della IOL da impiantare e potrebbe quindi spiegare alcune differenze inaspettate. Dopo un'ampia rassegna della letteratura internazionale, non siamo riusciti a trovare lavori che si siano interessati alle modifiche del potere corneale indotte dall'intervento chirurgico.

### Conclusioni

Le variazioni non significative di Km, emerse dai nostri risultati, sia negli occhi operati (Fig. 1, 3) che negli occhi controlaterali (Fig. 2, 4), potrebbero essere dovute a differenze intrinseche all'apparecchiatura e, comunque, non dovrebbero influenzare il risultato rifrattivo. ■

## BIBLIOGRAFIA

1. Prokofyeva E, Wegener A, Zrenner E. Cataract prevalence and prevention in Europe: a literature review. *Acta Ophthalmol.* 2013;91:395–405.
2. Olsen T. Sources of errors in intraocular lens power calculation. *J Cataract Refract Surg.* 1992; 18:125–129.
3. Holladay JT, Prager TC, Chandler TY, Musgrove KH, Lewis JW, Ruiz RS. A three-part system for refining intraocular lens power calculations. *J Cataract Refract Surg.* 1988;14:17–24.
4. Holladay JT, Prager TC, Ruiz RS, Lewis JW, Rosenthal H. Improving the predictability of intraocular lens power calculation. *Arch Ophthalmol.* 1986;104:539–541.
5. Chen S, Hu FR. Correlation between refractive and measured corneal power changes after myopic excimer laser photorefractive surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2002;28:603–610.
6. Rosa N, Capasso L, Lanza M, Borrelli M. Clinical results of a corneal radius correcting factor in calculating intraocular lens power after corneal refractive surgery. *J Refract Surg.* 2009;25:599–603.
7. Rosa N, De Bernardo M, Borrelli M, Lanza M. New factor to improve reliability of the clinical 7 TVST j 2018 j Vol. 7 j No. 6 j Article 34 De Bernardo et al. history method for intraocular lens power calculation after refractive surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36:2123–2128.
8. Rosa N, De Bernardo M, Borrelli M, Filosa ML, Minuttillo E, Lanza M. Reliability of the IOLMaster in measuring corneal power changes after hyperopic photorefractive keratectomy. *J Refract Surg.* 2011;27:293–298.
9. Rosa N, Capasso L, Lanza M, Romano A. Axial eye length evaluation before and after myopic photorefractive keratectomy. *J Refract Surg.* 2005;21:281–287.
10. De Bernardo M, Capasso L, Caliendo L, Paolercio F, Rosa N. IOL power calculation after corneal refractive surgery. *Biomed Res Int.* 2014;2014:658350.
11. Rosa N, Lanza M, De Bernardo M, Signoriello G, Chiodini P. Relationship between corneal hysteresis and corneal resistance factor with other ocular parameters. *Semin Ophthalmol.* 2015;30:335–339.
12. Rosa N, De Bernardo M, Iaccarino S, Cennamo M. Intraocular lens power calculation: a challenging case. *Optom Vis Sci.* 2014;91:29–31.
13. Hashemi H, Khabazkhoob M, Soroush S, Shariati R, Miraftab M, Yekta A. The location of incision in cataract surgery and its impact on induced astigmatism. *Curr Opin Ophthalmol.* 2016;27:58–64.
14. Hayashi K, Ogawa S, Yoshida M, Yoshimura K. Wound stability and surgically induced corneal astigmatism after transconjunctival single-plane sclerocorneal incision cataract surgery. *Jpn J Ophthalmol.* 2017;61:113–123.
15. De Bernardo M, Salerno G, Cornetta P, Rosa N. Axial length shortening after cataract surgery: new approach to solve the question. *Trans Vis Sci Tech.* 2018;7(6):34. <https://doi.org/10.1167/tvst.7.6.34>
16. De Bernardo M, Zeppa L, Cennamo M, Iaccarino S, Zeppa L, Rosa N. Prevalence of corneal astigmatism before cataract surgery in Caucasian patients. *Eur J Ophthalmol.* 2014;24:494–500.
17. Prakairungthong N, Charukamnoetkanok P, Isipradit S. Prevalence of preoperative corneal astigmatism in patients undergoing cataract surgery at Mettapracharak Hospital. Thailand. *J Med Assoc Thai.* 2015;98:878–882.
18. Mohammadi M, Naderan M, Pahlevani R, Jahanrad A. Prevalence of corneal astigmatism before cataract surgery. *Int Ophthalmol.* 2016;36: 807–817.
19. Hashemi H, Khabazkhoob M, Soroush S, Shariati R, Miraftab M, Yekta A. The location of incision in cataract surgery and its impact on induced astigmatism. *Curr Opin Ophthalmol.* 2016;27:58–64.
20. Hayashi K, Ogawa S, Yoshida M, Yoshimura K. Wound stability and surgically induced corneal astigmatism after transconjunctival single-plane sclerocorneal incision cataract surgery. *Jpn J Ophthalmol.* 2017;61:113–123.
21. Cho YK, Kim MS. Perioperative modulating factors on astigmatism in sutured cataract surgery. *Korean J Ophthalmol.* 2009;23:240–248.
22. Eslami Y, Mirmohammadsadeghi A. Comparison of surgically induced astigmatism between horizontal and X-pattern sutures in the scleral tunnel incisions for manual small incision cataract surgery. *Indian J Ophthalmol.* 2015;63:606–610.
23. Wall PB, Lee JA, Lynn MJ, Lambert SR, Traboulsi EI. The effects of surgical factors on postoperative astigmatism in patients enrolled in the Infant Aphakia Treatment Study (IATS). *J AAPOS.* 2014;18:441–445.
24. De Bernardo M, Cornetta P, Rosa N. Safety and efficacy of sequential intracorneal ring segment implantation and cross linking in pediatric keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2017;181:182–183.
25. Diakonis VF, Yesilirmak N, Cabot F, et al. Comparison of surgically induced astigmatism between femtosecond laser and manual clear corneal incisions for cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2015;41:2075–2080.