



Anno 2019 | Numero 4

IL MAGAZINE ITALIANO SULLLE MALATTIE DELLA RETINA

Direttore Responsabile: Viviana Vischi
Direttore Scientifico: Massimo Nicolò
Board Scientifico: Chiara Eandi,
Mariacristina Parravano,
Giuseppe Querques,
Francesco Viola,
Stela Vujosevic.
Editore: UpValue srl

Registrazione al Tribunale di Milano n. 273 del 14 aprile 2006

p. **05** L'OCT Angiography nella Retinopatia Diabetica
(Parte II).

p. **10** Il ruolo del microbiota nella salute dell'occhio.

p. **14** Vitreite associata a Vasculite Retinica.

p. **15** Corioretinopatia Sierosa Centrale (CSC).

EDEMA MACULARE DIABETICO: PRIMA TRATTI E MEGLIO È?



REFERENCES

Sun JK, Jampol LM. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net) and Its Contributions to the Treatment of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic Res.* 2019;62(4):225-230.

Carissimi Colleghi, come molti di voi sapranno il diabete sta diventando una malattia dai risvolti sociali inimmaginabili fino a pochi anni fa. Il progresso delle cure, in particolare il controllo rigoroso del metabolismo glucidico, lipidico e della pressione arteriosa sistemica ha cambiato drasticamente la severità della retinopatia diabetica passando dalle forme molto aggressive di retinopatia diabetica proliferante a forme molto meno aggressive, ma certamente altrettanto invalidanti dal punto di vista funzionale, dovute all'edema maculare diabetico (EMD). L'edema maculare diabetico è infatti oggi la causa più importante e frequente di grave diminuzione della funzione visiva centrale nel paziente diabetico.

Come noto a partire dal 2010 la terapia dell'EMD è radicalmente cambiata. Il trattamento con farmaci anti-VEGF si è rivelato superiore rispetto alla fotocoagulazione a griglia nei pazienti con diminuzione visiva al di sotto dei 20/32 (circa 6/10) e da allora è diventato il trattamento di scelta dell'EMD in questa categoria di pazienti.

Capita spesso tuttavia di osservare pazienti con EMD che coinvolge il centro con visus migliore di 6/10. Come ci dobbiamo comportare in questi casi? Dobbiamo trattarli oppure attendere che la vista diminuisca? Il buon senso ci porterebbe a pensare che prima si tratta meglio è e che il trattamento precoce rispetto alla osservazione, per non parlare del trattamento laser a griglia, sia la scelta terapeutica migliore per ridurre il rischio di diminuzione della vista.

A questa domanda ha cercato di dare una risposta uno studio pubblicato di recente su JAMA Ophthalmology dal Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCRnet). Gli autori hanno reclutato circa 700 occhi affetti da EMD che coinvolgeva il centro e con visus migliore di 20/25 (8/10). I pazienti sono stati randomizzati in tre gruppi: un gruppo di trattamento con aflibercept, un gruppo di trattamento laser a griglia oppure non trattati e seguiti per due anni. L'obiettivo primario dello studio è stato valutare nei pazienti la presenza di una diminuzione visiva di almeno 5 lettere in due anni di follow-up. Alla fine dello studio i risultati hanno mostrato una diminuzione del visus di almeno 5 lettere nel 16% dei pazienti trattati con aflibercept, nel 17% dei pazienti trattati con fotocoagulazione a griglia e nel 19% dei pazienti non trattati. Il cambio medio dello spessore maculare centrale è stato pari a -48 μ m nel gruppo trattato con aflibercept, -41 μ m nel gruppo trattato con fotocoagulazione a griglia e -42 μ m nel gruppo non trattato. Dopo 2 anni, la percentuale di occhi che manifestavano un miglioramento di almeno 2-step del livello di gravità della retinopatia diabetica è stato pari a 14%, 12%, 10% nel gruppo trattato con aflibercept, con fotocoagulazione laser a griglia oppure non trattato rispettivamente.

Certamente questo studio presenta delle limitazioni nel disegno e nella programmazione delle visite, ma anche dei punti di forza rappresentati dal numero di pazienti e dal basso tasso di abbandono.

In conclusione, in pazienti con EMD clinicamente significativo che coinvolge il centro e con una buona acuità visiva di almeno 8/10, l'osservazione senza trattamento, fino a quando l'acuità visiva non peggiora, può essere la scelta migliore.

Massimo Nicolò

SISTEMA PROIDEMA

L'APPROCCIO SEQUENZIALE NEL TRATTAMENTO DELL'EDEMA

NOVITÀ



FASE DI ATTACCO PROIDEMA URTO RAPIDA AZIONE ANTINFIAMMATORIA E ANTIEDEMATIGENA

- CurcuWIN™ (CURCUMA)
- CUMARINA (da MELILOTUS O.)
- PROTEXIL®

**FORMULAZIONE
BREVETTATA**



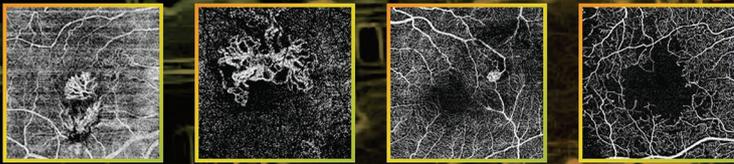
MANTENIMENTO PROIDEMA CRONO CONSOLIDA I RISULTATI SUPPORTA IL MICROCIRCOLO

- CUMARINA (da MELILOTUS O.)
 - OPC (da VITIS V.)
 - TROXERUTINA
-
- RETINOPATIA DIABETICA
 - MACULOPATIA ESSUDATIVA
 - CORIORETINOPATIA SIEROSA CENTRALE
 - EDEMA DA OCCLUSIONE VENOSA RETINICA

SCARICA RCP

MACULA IN LIGURIA 20/20

ANGIOGRAFIA-OCT, SWEEP-SOURCE OCT E REAL LIFE NELLA GESTIONE DELLE MACULOPATIE



GENOVA 17 GENNAIO 2020

PROGRAMMA

8.00 APERTURA REGISTRAZIONI

SESSIONE I

MACULOPATIE ESSUDATIVE LEGATE ALL'ETÀ E NON

Moderatori:

Massimo Nicolò, Ettore Ferrari, Maurizio Postorino, Felice Cardillo Piccolino

9.00 **KEYNOTE LECTURE**

I PROTOCOLLI TERAPEUTICI: PRN, FISSO O TREAT & EXTEND. QUALE SCEGLIERE?
Federico Ricci

9.20 *Conoscere e riconoscere i segni iniziali della DMLE* - Chiara Eandi

9.30 *Come si sviluppa l'atrofia dell'EPR* - Elisabetta Pilotto

9.40 *Classificazione attuale della DMLE essudativa* - Francesco Viola

9.50 *Conoscere e riconoscere la Vasculopatia Idiopatica Polipoidale della Coroide* - Camilla Alovisi

10.00 *Conoscere e riconoscere le Proliferazioni Angiomatose Retiniche* - Riccardo Sacconi

10.10 *Conoscere e riconoscere i Distacchi Vascolarizzati dell'Epitelio Pigmentato Retinico* - Ugo Introini

10.20 *Le CNV non senili* - Daniela Bacherini

10.30 **Discussione**

10.40 **Presentazione del Corso**
Carlo Enrico Traverso, Massimo Nicolò

11.10 **Coffee break**

SESSIONE II

VASCULOPATIE RETINICHE

Moderatori:

Fabio Giacomelli, Ugo Murialdo, Luigi Borgia

11.30 **KEYNOTE LECTURE**

LINEE GUIDA E GESTIONE COERENTE DELLE VASCULOPATIE
Francesco Boscia

PRESIDENTE DEL CORSO

Carlo Enrico Traverso

Direttore Clinica Oculistica, Università di Genova

RESPONSABILE SCIENTIFICO

Massimo Nicolò

Centro Retina Medica - Clinica Oculistica, Università di Genova

11.50 *Edema Maculare Diabetico con retinopatia proliferante* - Rosangela Lattanzio

12.00 *Edema Maculare Diabetico con retinopatia ischemica* - Stela Vujosevic

12.20 *Edema Maculare Diabetico* - Maria Cristina Parravano

12.20 *Vasculopatie Retiniche Ischemiche* - Alfredo Pece

12.30 *Intelligenza artificiale nella prevenzione della Retinopatia diabetica* - Donatella Musetti

12.40 *Emoviteo cosa fare, quanto aspettare e quando operare* - Matteo Badino

12.50 *La gestione del paziente con occlusione venosa retinica* - Claudio Furino

13.00 **Discussione**

13.10 **DAVIDINA GHIGLIONE LECTURE**

L'AUTOFLUORESCENZA: ORIGINE, SIGNIFICATO E IMAGING
Giovanni Staurengi

13.30 **LUNCH**

13.30-15.00 ESASO WORKSHOP

Non accreditato ECM



THE SPECTRUM OF PACHYCHOROID DISEASE AND CHOROIDAL IMAGING WITH SWEEP-SOURCE OCT

Moderatori:

Francesco Bandello, Maurizio Battaglia Parodi

- *Multimodal imaging of the choroid* - Marion Munk
- *The Spectrum of CSC from acute to chronic* - Sandrine Zweifel
- *Outer Cavitation in pachychoroid* - Chiara Eandi
- *The role of photodynamic therapy in pachichoroidal disease* - Thomas J. van Rijnssen
- *Drug therapy for CSC* - Giuseppe Querques, Riccardo Sacconi

- *Is there a role for subthreshold laser treatment for pachichoroidal disease?* - Paolo Lanzetta
- *New insight in the pathogenesis of CSC* - Felice Cardillo Piccolino
- *Case studies of pachichoroidal disease* - Massimo Nicolò

Discussione

SESSIONE III

ONCOLOGIA OCULARE

Moderatori:

Michele Iester, Carlo Mosci, Gianmaria Venturino

15.00 **TAVOLA ROTONDA: Come l'imaging sta cambiando la gestione ai tumori oculari**

Speakers:

Carlo Mosci, Paolo Ligorio, Raffaele Parrozzani, Marco Pellegrini

SESSIONE IV

UVEITI

Moderatori:

Alessandro Bagnis, Raffaella Rosa, Aldo Vagge

15.40 **TAVOLA ROTONDA: Come l'imaging sta cambiando la gestione delle infiammazioni oculari**

Speakers:

Luca Cimino, Elisabetta Miserocchi, Marco Lupidi, Pia Allegri

SESSIONE V

GRUPPO ITALIANO ANGIO OCT (GIAO)

Moderatori:

Alfredo Pece, Luisa Pierro, Massimo Nicolò

Speakers:

Francesca Cappelli, Paola Cassottana, Paola Cirafici, Luca Di Cello, Luisa Pierro, Daniele Sindaco, Valeria Testa

16.20 **TAVOLA ROTONDA: Come l'imaging sta cambiando l'approccio alle maculopatie**

17.20 **CHIUSURA DEL CORSO**

CON IL PATROCINIO DI:



SEDE

Auditorium Padiglione IST NORD (Aula CBA), Ospedale Policlinico San Martino.
Largo Rossana Benzi 10
16132 Genova

ISCRIZIONI

Medico Chirurgo specializzato in Oftalmologia:
€ 150,00 + iva dal 1° novembre 2019
Infermieri - gratuito (max 40 posti)
Ortottisti - gratuito (max 30 posti)

È possibile iscriversi on line andando sul sito www.mzcongressi.com
Per effettuare l'iscrizione è necessario cliccare in homepage sul link "Registrati ad un evento" e dopo aver selezionato

l'evento di interesse, registrarsi cliccando sul pulsante "Iscrizione on-line". Seguendo le indicazioni si potranno effettuare l'iscrizione e il relativo pagamento, con carta di credito o bonifico. Le iscrizioni verranno automaticamente accettate in ordine di arrivo, sino ad esaurimento dei posti disponibili. Non saranno accettate iscrizioni senza il relativo pagamento.

CREDITI E.C.M.

A questo evento sono stati attribuiti 4,2 crediti E.C.M. per le seguenti categorie professionali:
Oculista, Ortottista; Infermiere, Farmacista

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA E PROVIDER ECM (966)



MZ CONGRESSI SRL
Via Carlo Farini 81
20159 Milano
Tel 0266802323 - int. 923
macula2020@mzcongressi.com

OCCHIO ALLA RETINA

L'OCT Angiography nella Retinopatia Diabetica (Parte II).

A cura di Mariacristina Parravano, Daniele De Geronimo, Fabio Scarinci, Monica Varano
IRCCS Fondazione Bietti, Roma

INTRODUZIONE

La Fluorangiografia Retinica (FAG) è stata da sempre ritenuta l'esame gold standard per rilevare i primi segni di retinopatia diabetica (RD)(1,2). Tuttavia è un esame invasivo, l'iniezione endovenosa del colorante deve essere eseguita con attenzione perché i pazienti con DR grave tendono ad avere problemi vascolari sistemici, gravi alterazioni della funzionalità renale e malattie cardiovascolari, oltre alle possibili reazioni allergiche.

L'OCT Angiography (OCTA) è una nuova tecnica non invasiva che consente, sfruttando la dinamica del movimento degli eritrociti, la visualizzazione 3D del sistema vascolare intra e sottoretinico.

L'OCTA è stato utilizzato per osservare le alterazioni delle differenti strutture vascolari nei pazienti con RD a livello del polo posteriore, come la presenza di aree di non perfusione retinica, cambiamenti nella forma della Fovea Avascular Zone (FAZ), nella valutazione dei microaneurismi (MAs)(3) e può essere un'alternativa quando la FAG non può essere eseguita. È importante sottolineare che con l'OCTA non si possono ottenere alcune informazioni che vengono invece fornite dalla FAG come quelle legate alla dinamica del flusso e la diffusione (leakage) del colorante.

Con l'OCTA è possibile visualizzare separatamente i diversi plessi retinici e corioideali e visualizzare le singole alterazioni vascolari.

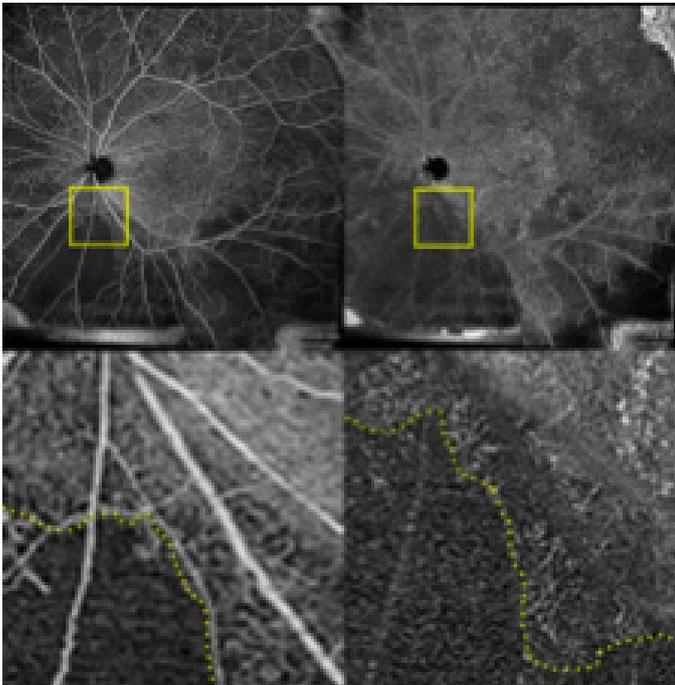


FIGURA 1 - Un esempio di un paziente con retinopatia diabetica non proliferante sottoposto a imaging con sistema Swept-Source OCT-A (PLEX® Elite 9000, Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublino, USA). Le linee tratteggiate delimitano le aree di non perfusione evidenti a livello del plesso capillare sia superficiale che profondo.

OCTA ED AREE DI NON PERFUSIONE

Considerando le alterazioni retiniche di natura ischemica in pazienti diabetici, Ishibazawa et al. nel 2015 hanno pubblicato il primo studio che ha confrontato l'OCTA e la FAG nel rilevare lesioni vascolari diabetiche come le aree di non perfusione(4). Questo studio pilota ha dimostrato che l'OCTA è in grado di visualizzare chiaramente le aree retiniche di non perfusione nelle sezioni 3x3mm² a livello del plesso capillare superficiale (PCS) e di quello profondo (PCP) a livello della regione maculare, consentendo una discriminazione più dettagliata delle aree di non perfusione a livello di ogni singolo strato vascolare retinico. Un esempio di un paziente con RD con aree di non perfusione evidenti a livello del PCS e del PCP è mostrato in **Figura 1**.

Couturier et al. nello stesso anno hanno confrontato AngioVue OCTA (Optovue, Inc, Free-mont, CA) e Spectralis FAG (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germania) nel rilevare anomalie vascolari diabetiche in pazienti con RD non proliferante (RDNP) e proliferante (RDP) in diversi stadi(5). Sono state analizzate le anomalie vascolari tipiche della RD come i MAs, le aree capillari di non perfusione e le anomalie microvascolari intraretiniche. PCS e PCP risultavano essere entrambi anormali in tutti gli occhi, ma le alterazioni della microvascolarizzazione differivano significativamente tra i due plessi nelle immagini OCTA. Nel PCS, la RD ha determinato una rarefazione dei capillari con aree capillari non perfuse al di fuori della FAZ in tutti gli occhi. Queste aree di non perfusione capillare erano delimitate meglio nelle immagini OCTA che in quelle della FAG. Alcune aree di non perfusione nel PCS non sono state rilevate con la FAG. Gli autori hanno concluso che l'accuratezza nella valutazione della non perfusione capillare era migliore con l'OCTA che con la FAG, ritenendo che ciò potesse essere spiegato dalla sovrapposizione dei due plessi capillari e dalla confusione generata dalla diffusione precoce del colorante nella FAG. Anche la FAZ è stata visualizzata e delimitata meglio con l'OCTA rispetto alla FAG. L'ingrandimento della FAZ alla FAG è stato in passato utilizzato per valutare la gravità della RD(6), ma l'OCTA può fornire una demarcazione più precisa di questa area.

Queste ulteriori informazioni fornite dall'OCTA possono anche consentire una corretta classificazione della progressione della RD. Nesper et al. hanno focalizzato lo studio sui cambiamenti della perfusione dovuti alla RD andando a quantificare le modificazioni microvascolari retiniche e della coriocapillare in pazienti con differenti stadi di RD e in confronto con occhi sani utilizzando il sistema RTVue-XR Avanti (Optovue, Inc., Fremont, CA, USA) con algoritmo SSADA attraverso scansioni 3x3 mm²

OCCHIO ALLA RETINA

centrate sulla fovea(7). Gli autori hanno analizzato il PCS e PCP, la retina interna e la coriocalpillare per i seguenti parametri OCTA: FAZ, densità dei vasi, area percentuale di non perfusione (PAN) e indice di flusso aggiustato (AFI). Hanno introdotto PAN come nuovo parametro OCTA, che, nella sua essenza, è un approccio inverso alla densità vascolare e funge da marker quantitativo per l'area di assenza di flusso nell'OCTA(8). In questo studio, gli autori hanno utilizzato PAN come parametro dell'entità della non perfusione in ogni strato vascolare. Inoltre, poiché non esisteva un algoritmo di densità vascolare per la coriocalpillare nel software AngioVue, il calcolo della PAN per la coriocalpillare ha permesso di quantificare la non perfusione della coriocalpillare.

Per ciascuna delle 4 immagini OCTA relative ai differenti strati vascolari, gli autori hanno calcolato l'AFI, un surrogato per l'indice di flusso, definito come il valore medio di decorrelazione di tutti i pixel al di sopra della soglia di rumore (solo "vasi") nell'angiogramma *enface*. È interessante notare che tutti i parametri OCTA, ad eccezione di uno (AFI nel PCS nella correlazione di Pearson), sono stati correlati in modo statisticamente significativo con la gravità della RD. La densità vascolare diminuisce e la PAN aumenta in tutti i differenti strati vascolari con il crescere della gravità della malattia. La densità vascolare a livello del PCP ha mostrato la più forte correlazione con la severità della RD, in linea con precedenti studi che hanno evidenziato l'importanza del ruolo del PCP nella RD(9-11).

Allo stesso modo Hwang et al. hanno confrontato 12 occhi con diversi stadi di RD con controlli sani e hanno concluso che le densità vascolari parafoveale e perifoveale erano significativamente ridotte negli occhi con RD, e la FAZ e l'area avascolare totale erano maggiori negli occhi con RD(12).

L'OCTA è stato anche utilizzato per rilevare i cambiamenti microvascolari precoci in pazienti diabetici con segni precoci o assenti di RD al fine di ottenere maggiori informazioni relative all'eziopatogenesi della RD e comprendere meglio i cambiamenti vascolari che caratterizzano le fasi precliniche della malattia.

Simonett et al. hanno confrontato pazienti con Diabete Mellito di tipo 1 (DM1) senza RD o con RDNP lieve e soggetti di controllo sani valutati con OCTA(13). Gli autori hanno concluso che la densità vascolare parafoveale nel PCP era significativamente ridotta nella coorte DM1 rispetto ai controlli sani ($57,0 \pm 3,3\%$ contro $60,7 \pm 2,4\%$, $p < 0,001$). Non c'era alcuna correlazione significativa tra durata del diabete o i livelli di HbA1c e la densità vascolare parafoveale nel PCP ($r = 0,31$, $p = 0,114$; $r = 0,10$, $p = 0,614$, rispettivamente). Nel PCP, non vi era alcuna differenza significativa nella densità vascolare parafoveale tra pazienti diabetici senza RD e pazienti diabetici con RDNP

lieve ($58,4 \pm 2,9\%$ contro $56,3 \pm 3,3\%$, $p = 0,10$). Scarinci et al. hanno studiato le alterazioni microvascolari retiniche precoci, usando l'OCTA, concentrandosi solo su pazienti DM1 senza segni di RD(14). Gli autori hanno dimostrato che i pazienti con DM1 senza segni di RD hanno mostrato una riduzione della densità vascolare parafoveale nel PCP all'OCTA rispetto ai controlli sani e che nessuna differenza significativa tra diabetici DM1 e controlli non diabetici è stata riscontrata nella densità vascolare parafoveale a livello del PCS, della FAZ a livello sia del PCS che del PCP. Questi dati sono in accordo con i risultati riportati da altri autori che hanno utilizzato diversi OCTA con algoritmi diversi(15,16).

Diverse ipotesi sono state proposte dagli autori per spiegare la compromissione precoce del PCP in pazienti diabetici senza RD. L'acidosi retinica locale, che si trova nello strato nucleare esterno nelle prime fasi di un DR, può aumentare la leucostasi nei piccoli capillari retinici(17). Inoltre, la maculopatia diabetica sembra essere il risultato di disturbi vasomotori della retina(18). Pertanto, questi risultati potrebbero corroborare l'ipotesi che l'aumento del reclutamento di unità microvascolari nell'area maculare può portare ad un aumento della pressione idrostatica nei piccoli capillari con una conseguente grave riduzione della velocità del flusso ematico al di sotto della soglia necessaria per registrarla come flusso nel sistema OCTA(18). Altri autori hanno dimostrato invece che negli stati preclinici di RD, ovvero pazienti con occhi senza segni di RD, la perfusione a livello dei capillari valutata con OCTA (densità di perfusione capillare) è più alta rispetto al gruppo di controllo sano(19). Questo potrebbe essere dovuto ad una risposta di autoregolazione per un aumentato fabbisogno metabolico. Con la progressione della RD l'indice di perfusione a livello capillare ha mostrato invece una riduzione correlata ad una perdita di capillari. Gli autori hanno concluso che ancora una volta l'OCTA può mettere in evidenza alterazioni vascolari molto precoci che precedono la comparsa dei segni clinici di RD riscontrabili obiettivamente all'esame del fondo oculare. Questi studi hanno confermato la capacità dell'OCTA di rivelare alterazioni vascolari precoci in pazienti con DM1 ritenuti senza segni di DR sulla base della biomicroscopia del fondo. Questi risultati suggeriscono anche che i cambiamenti microvascolari potrebbero precedere i danni della neuroretinopatia diabetica rilevabili con le metodiche tradizionali.

OCTA E FOVEAL AVASCULAR ZONE (FAZ)

Sono stati pubblicati diversi studi riguardanti la morfologia della FAZ nei pazienti diabetici utilizzando l'OCTA. Takase et al. hanno valutato e confrontato la FAZ rilevata con OCTA (AngioVue, Avanti OCT; Optovue) in occhi sani e diabetici con e senza RD(20). In entrambi i gruppi la

OCCHIO ALLA RETINA

dimensione media della FAZ a livello del PCS e del PCP era significativamente ingrandita rispetto al gruppo di controllo. Non sono state segnalate differenze significative relative alla FAZ tra occhi con e senza RD. Un confronto tra le immagini FAZ OCTA di un soggetto sano e quelle di un paziente con diabete di tipo 1 senza segni clinici di RD è riportato in **Figura 2**.

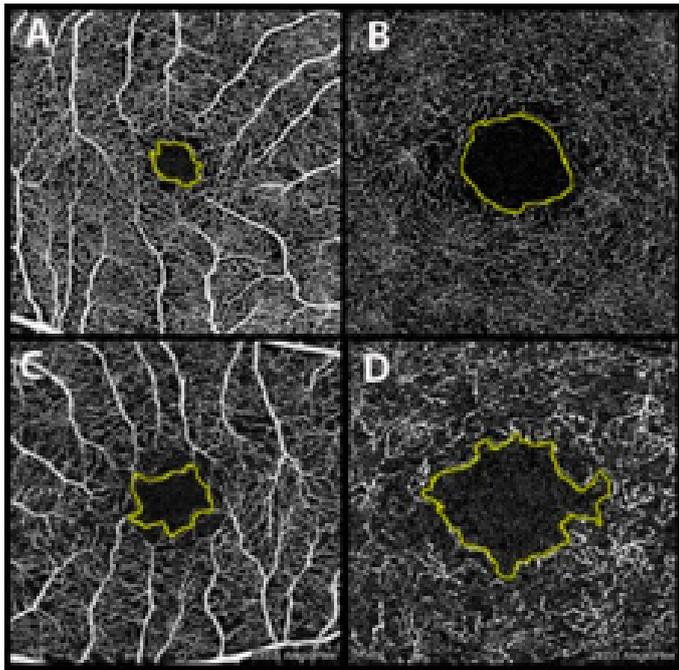


FIGURA 2 - Immagini rappresentative dell'area FAZ. In alto: plesso capillare superficiale (A) e profondo (B) di un soggetto sano. In basso: allargamento della FAZ in un paziente diabetico di tipo 1 senza segni clinici di retinopatia diabetica a livello del plesso capillare sia superficiale (C) che profondo (D).

Questi risultati suggeriscono che gli occhi diabetici mostrano una compromissione della microcircolazione della retina nella macula prima ancora che si sviluppi la retinopatia e portano a concludere che l'OCTA è uno strumento di screening non invasivo utile per la rilevazione di disturbi precoci del microcircolo nei pazienti con diabete.

Questo è il primo studio che riporta un ingrandimento della FAZ nello strato del PCP in occhi diabetici. Usando la FAG Bresnick et al. furono i primi a mostrare che vi è un allargamento della FAZ nella RD, concetto poi confermato da altri lavori successivi che hanno indicato anche come l'allargamento della FAZ sia un indicatore della progressione della RD(21-28). Freiberg et al. hanno valutato le dimensioni e la simmetria della FAZ in pazienti con RD rispetto ai controlli sani utilizzando l'OCTA(29). Nel gruppo di controllo il sistema circolare di capillari che circonda la FAZ era intatto, mostrando una formazione simmetrica ovale verticale o orizzontale senza lacune, fori o interruzione della rete capillare.

Al contrario, il gruppo RD presentava le caratteristiche classiche della microangiopatia diabetica. Aree di non perfusione capillare (rilevate alla FAG precedente) apparivano come aree di ridotta densità capillare nell'OCTA, con una predominanza nello strato profondo. Oltre alla rarefazione dei capillari, le perline venose e le anse, le anomalie microvascolari intraretiniche e i MAs erano visibili nell'OCTA.

Questi dati confermano che l'OCTA è una delle prime tecniche di imaging non invasive in grado di rilevare i cambiamenti della FAZ. Questi risultati corrispondono a quelli riportati in precedenti lavori basati su l'esame del fondo oculare e sulla FAG(21,24,30-31). Pertanto l'OCTA potrebbe diventare uno strumento molto utile per rilevare le prime alterazioni morfologiche a carico della FAZ in pazienti con RD.

OCTA NELLA RETINOPATIA DIABETICA PROLIFERANTE E WIDE-FIELD OCTA

Altri importanti segni di RDP che possono essere ora evidenziati con l'OCTA sono i neovasi retinici (NVE) e del disco (NVD). Ishibazawa et al. hanno sottoposto a imaging con OCTA occhi di pazienti con RD in diversi stadi e hanno valutato la capacità di visualizzare i NVD(4). Gli autori hanno concluso che con l'OCTA, che non è influenzato dalla diffusione di fluoresceina come invece avviene nella FAG, si può visualizzare chiaramente il flusso sanguigno all'interno dei vasi, consentendo di descrivere chiaramente le strutture vascolari anomale a livello dei NVD. Hanno anche mostrato la regressione e il nuovo aumento del flusso sanguigno nei neovasi dopo terapia con anti-VEGF, concludendo che con l'OCTA si possono ottenere informazioni di carattere quantitativo e che, quindi, l'OCTA può essere utile nella visualizzazione delle diverse alterazioni vascolari negli occhi diabetici ma anche nel monitorare l'effetto terapeutico dei trattamenti per la RD. Gli stessi autori in uno studio pubblicato nel 2016 hanno caratterizzato mediante OCTA la morfologia di NVD e NVE in pazienti con RDP naïve o precedentemente trattata(32). Tutti i NVD/NVE naïve presentavano diffusione attiva del colorante nella fase iniziale della FAG. Gli autori hanno introdotto il concetto di proliferazione vascolare esuberante (EVP) come un nuovo parametro OCTA, identificato come la proliferazione irregolare di nuovi vasi fini (di piccolo calibro). Il 95% dei NVD/NVE naïve osservati all'OCTA aveva la EVP, mentre negli occhi precedentemente trattati la presenza di EVP era significativamente inferiore. I rimanenti sette occhi trattati avevano NVD/NVE tronchi senza EVP, osservati come alterazioni fibrotiche o diffusione debole del colorante (inattiva) alla FAG. Sono stati inoltre studiati i cambiamenti nella morfologia e nell'area vascolare dei NVD/NVE prima e dopo la fotocoagulazione panretinica (PRP). Le aree vascolari di NVD/NVE sono diminuite significativamente

OCCHIO ALLA RETINA

in seguito alla PRP e in merito alla morfologia sono stati riscontrati NVD/NVE tronchi ed EVP ridotta.

Pertanto gli autori hanno concluso che l'EVP nelle immagini OCTA dovrebbe essere considerata come un segno di neovascolarizzazione attiva e che la valutazione morfologica della neovascolarizzazione usando OCTA può essere utile per stimare l'attività di ciascuna neovascolarizzazione negli occhi con RDP.

Grazie alle più recenti tecniche di imaging è stato possibile utilizzare la tecnologia OCTA anche per la visualizzazione di porzioni molto ampie di retina (wide-field OCTA) consentendo la visualizzazione dei differenti strati vascolari retinici e coroideali per porzione di retina ben più estese del solo polo posteriore. Questo ha consentito di raccogliere sempre nuove informazioni relative alle modificazioni vascolari che caratterizzano il fondo dei pazienti diabetici con RD in stadi differenti o in fasi precliniche senza evidenza di RD.

In **Figura 3** è possibile visualizzare chiaramente la presenza di neovasi retinici e di aree di non perfusione anche al di fuori del polo posteriore oltre le arcate. Alcuni autori utilizzando la tecnologia wide-field OCTA hanno evidenziato come le aree di non perfusione negli stadi precoci della RD compaiano prima al di fuori della regione maculare⁽³³⁾.

Altri autori sottoponendo a imaging con wide-field OCTA occhi con RDP hanno invece concluso che negli stadi più avanzati della RDP le aree di non perfusione non presentano una correlazione statisticamente significativa con la presenza o meno dell'EMD⁽³⁴⁾.

In conclusione, l'OCTA non è ancora utilizzato routinariamente nella pratica clinica quotidiana e non ha cambiato molto il modo in cui gestiamo i pazienti con DR. Tuttavia, la possibilità di osservare le strutture vascolari della retina in un modo nuovo ci consente di ottenere molte più informazioni relative all'eziopatogenesi della RD aiutandoci a conoscere meglio tutti i meccanismi che portano a quelle alterazioni vascolari che caratterizzano le diverse fasi della malattia migliorando la nostra comprensione della patofisiologia alla base della RD e dell'EMD.

Inoltre, l'OCTA può essere molto utile in quei casi in cui la FAG non può essere effettuata per le condizioni sistemiche del paziente andando a fornire informazioni relative alle condizioni vascolari della retina del paziente diabetico che certo non possono essere ritenute sovrapponibili ma che vanno ad integrare quelle fornite dalla FAG.

Infine, l'OCTA può fornire nuove informazioni utili per identificare e valutare nuovi biomarker per la diagnosi e risposta al trattamento nelle malattie vascolari retiniche come la RD.

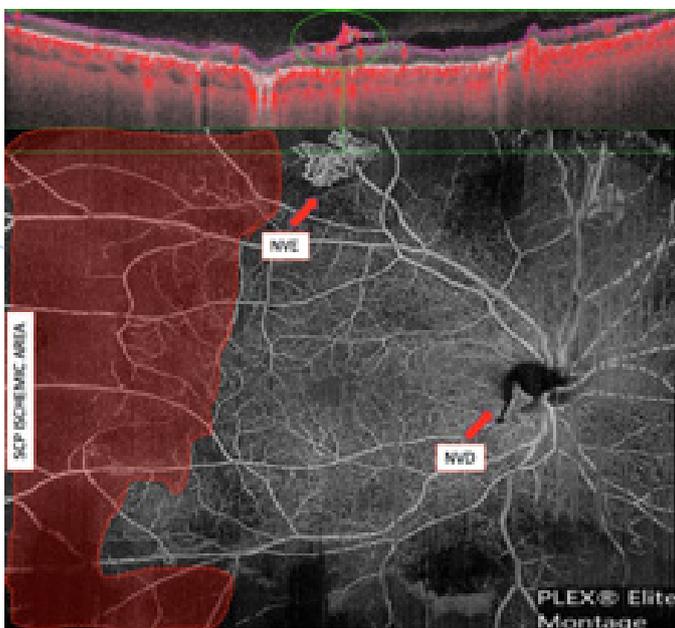


FIGURA 3 - Un esempio di un paziente con retinopatia diabetica proliferante ripresa con sistema Swept-Source OCT-A (wide-field - montage) (PLEX® Elite 9000, Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublino, USA). In basso: immagine enface OCTA che mostra le aree di non perfusione (area punteggiata rossa) e i neovasi. In alto: immagine B-scan che evidenzia in sezione i neovasi (NVE) all'interno dell'ovale verde.

REFERENCES

1. Hellstedt T, Vesti E, Immonen I. Identification of individual microaneurysms: a comparison between fluorescein angiograms and red-free and colour photographs. Graefes's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie 1996;234 Suppl 1:S13-7.
2. Friberg TR, Lace J, Rosenstock J, Raskin P. Retinal microaneurysm counts in diabetic retinopathy: colour photography versus fluorescein angiography. *Can J Ophthalmol.* 1987;22(4):226-9.
3. Sambhav K, Grover S, Chalam KV. The application of optical coherence tomography angiography in retinal diseases. *Surv Ophthalmol.* 2017;62(6):838-866.
4. Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy: A Prospective Pilot Study. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(1):35-4.
5. Couturier A, Mané V, Bonnin S, et al. Capillary Plexus Anomalies In Diabetic Retinopathy On Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina.* 2015;35(11):2384-91.
6. Ahmad Fadzil M, Ngah NF, George TM, et al., Adi Nugroho H. Analysis of foveal avascular zone in colour fundus images for grading of diabetic retinopathy severity. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2010;2010:5632–5635.
7. Nesper PL, Roberts PK, Onishi AC, et al. Quantifying Microvascular Abnormalities With Increasing Severity of Diabetic Retinopathy Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017 May 1;58(6).
8. Nesper PL, Soetikno BT, Fawzi AA. Choriocapillaris non-perfusion is associated with poor visual acuity in eyes with reticular pseudodrusen. *Am J Ophthalmol.* 2017;174:42–55.
9. Agemy SA, Sripsema NK, Shah CM, et al. Retinal vascular perfusion density mapping using optical coherence tomography angiography in normals and diabetic retinopathy patients. *Retina.* 2015;35:2353–2363.
10. Lee J, Moon BG, Cho AR, Yoon YH. Optical coherence tomography angiography of DME and its association with anti- VEGF treatment response. *Ophthalmology.* 2016;123:2368– 2375.
11. Yu DY, Cringle SJ, Su EN, et al. Pathogenesis and intervention strategies in diabetic retinopathy. *Clin Exp Ophthalmol.* 2001;29:164–166.
12. Hwang TS, Gao SS, Liu L, et al. Automated Quantification of Capillary Nonperfusion Using Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(4):367-73.
13. Simonett JM, Scarinci F, Picconi F, et al. Early microvascular retinal changes in optical coherence tomography angiography in patients with type 1 diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol.* 2017;95(8):e751-e755.
14. Scarinci F, Picconi F, Giorno P, et al. Deep capillary plexus impairment in patients with type 1 diabetes mellitus with no signs of diabetic retinopathy revealed using optical coherence tomography angiography. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(2):e264-e265.
15. Carnevali A, Sacconi R, Corbelli E, et al. Optical coherence tomography angiography analysis of retinal vascular plexuses and choriocapillaris in patients with type 1 diabetes without diabetic retinopathy. *Acta Diabetol.* 2017;54(7):695-702.
16. Vujosevic S, Muraca A, Alkabes M, et al. Early microvascular and neural changes in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus without clinical signs of diabetic retinopathy. *Retina.* 2017 Dec 4. [Epub ahead of print]
17. Dmitriev AV, Henderson D & Linsenmeier RA. Development of diabetes-induced acidosis in the rat retina. *Exp Eye Res.* 2016; 149: 16–25.
18. Bek T. Diabetic maculopathy caused by disturbances in retinal vasomotion. A new hypothesis. *Acta Ophthalmol Scand.* 1999; 77: 376–380.
19. Rosen RB, Andrade Romo JS, Krawitz BD, et al. Earliest Evidence of Preclinical Diabetic Retinopathy Revealed Using Optical Coherence Tomography Angiography Perfused Capillary Density. *Am J Ophthalmol.* 2019 Jul;203:103-115.
20. Takase N, Nozaki M, Kato A, et al. Enlargement Of Foveal Avascular Zone In Diabetic Eyes Evaluated By En Face Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina.* 2015;35(11):2377-83.
21. Bresnick GH, Condit R, Syrjala S, et al. Abnormalities of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1984;102:1286–1293.
22. Arend O, Wolf S, Jung F, et al. Retinal microcirculation in patients with diabetes mellitus: dynamic and morphological analysis of perifoveal capillary network. *Br J Ophthalmol.* 1991;75:514–518.
23. Mansour AM, Schachat A, Bodiford G, Haymond R. Foveal avascular zone in diabetes mellitus. *Retina.* 1993;13:125–128.
24. Conrath J, Giorgi R, Raccach D, Ridings B. Foveal avascular zone in diabetic retinopathy: quantitative vs qualitative assessment. *Eye (Lond).* 2005;19:322–326.
25. Nelson DA, Burgansky-Eliash Z, Barash H, et al. High-resolution wide-field imaging of perfused capillaries without the use of contrast agent. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:1095–1106.
26. Tam J, Dhamdhare KP, Tiruveedhula P, et al. Disruption of the retinal parafoveal capillary network in type 2 diabetes before the onset of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:9257–9266.
27. Kim DY, Fingler J, Zawadzki RJ, et al. Noninvasive imaging of the foveal avascular zone with high-speed, phase-variance optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:85–92.
28. Tam J, Dhamdhare KP, Tiruveedhula P, et al. Subclinical capillary changes in non-proliferative diabetic retinopathy. *Optom Vis Sci.* 2012;89:E692–E703.
29. Freiberg FJ, Pfau M, Wons J, et al. Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254(6):1051-8.
30. Ahmad Fadzil M, Ngah NF, George TM, et al. Analysis of foveal avascular zone in colour fundus images for grading of diabetic retinopathy severity. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2010:5632–5635.
31. Mendis KR, Balaratnasingam C, Yu P, et al. Correlation of histologic and clinical images to determine the diagnostic value of fluorescein angiography for studying retinal capillary detail. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51(11):5864–5869.
32. Ishibazawa A, Nagaoka T, Yokota H, et al. Characteristics of Retinal Neovascularization in Proliferative Diabetic Retinopathy Imaged by Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016 Nov 1;57(14):6247-6255.
33. Silva PS, Dela Cruz AJ, Ledesma MG, et al. Diabetic Retinopathy Severity and Peripheral Lesions Are Associated with Nonperfusion on Ultrawide Field Angiography. *Ophthalmology.* 2015 Dec;122(12):2465-72
34. Alibhai AY, De Pretto LR, Moulton EM, et al. Quantification of retinal capillary nonperfusion in diabetics using wide-field optical coherence tomography angiography. *Retina.* 2018 Dec 18

OCCHIO ALLA RETINA

Il ruolo del microbiota nella salute dell'occhio.

A cura di Redazione scientifica UPVALUE

Il mondo appartiene ai piccoli, anzi ... ai minuscoli. Chissà quanti zeri ci vogliono per poter racchiudere tutta la popolazione microbica presente. Nel corpo umano, solo nell'intestino vivono più di 10 trilioni di microbi tra funghi, virus, archea e batteri, questi ultimi in forma di 1000 specie diverse (Figura 1)(1). A questa moltitudine di microrganismi che costituiscono il microbiota intestinale, si devono aggiungere quelli che risiedono nella bocca, nelle orecchie, sulla pelle, sulle mucose e, non ultimo, anche a livello oculare(2). Siamo circondati!

I MODELLI DI IMMUNOMODULAZIONE DEL MICROBIOTA INTESTINALE

Il microbiota intestinale è in continua comunicazione con l'organismo ospite attraverso un rapporto di simbiosi, in cui questi batteri commensali modulano i processi di assorbimento dei nutrienti e mantengono la stimolazione fisiologica del sistema immunitario intestinale, sia innato sia acquisito(2). Gli studi sui meccanismi di risposta del sistema immunitario dimostrano un legame tra alterazione del microbiota intestinale, definita disbiosi, e alcune patologie infiammatorie intestinali ed extraintestinali(2). Come può un evento intestinale coinvolgere organi e tessuti fisicamente distanti da esso? Il legame tra disbiosi del microbiota e patologie extraintestinali può essere spiegato attraverso tre modelli di immunomodulazione da parte del microbiota intestinale(3):

1. Il modello soglia delle cellule T: una disbiosi intestinale può sbilanciare la risposta immunitaria riducendo la presenza delle cellule T immunoregolatrici (Treg), che attenuano o spengono la risposta immunitaria per evitare che questa si rivolga contro l'organismo e generi una infiammazione cronica, e favorendo l'attività delle cellule T effettrici (Th17) nella produzione di citochine proinfiammatorie contro funghi e batteri. Un aumento del numero complessivo di Th17 che migrano dall'intestino verso altri tessuti e organi genera l'evento patogenico(4).
2. Il modello di mimetismo molecolare: si verifica una cross-reattività tra molecole di natura batterica e antigeni self, che risulta in un'attivazione delle cellule T tessuto-reattive e l'insorgenza di malattie autoimmuni.
3. Una disbiosi intestinale distrugge la funzione della barriera intestinale con il passaggio di antigeni batterici non specifici o degli stessi batteri nel circolo sanguigno o linfatico, comportandosi da coadiuvante e/o portando a disregolazione della risposta immunitaria adattativa extraintestinale.

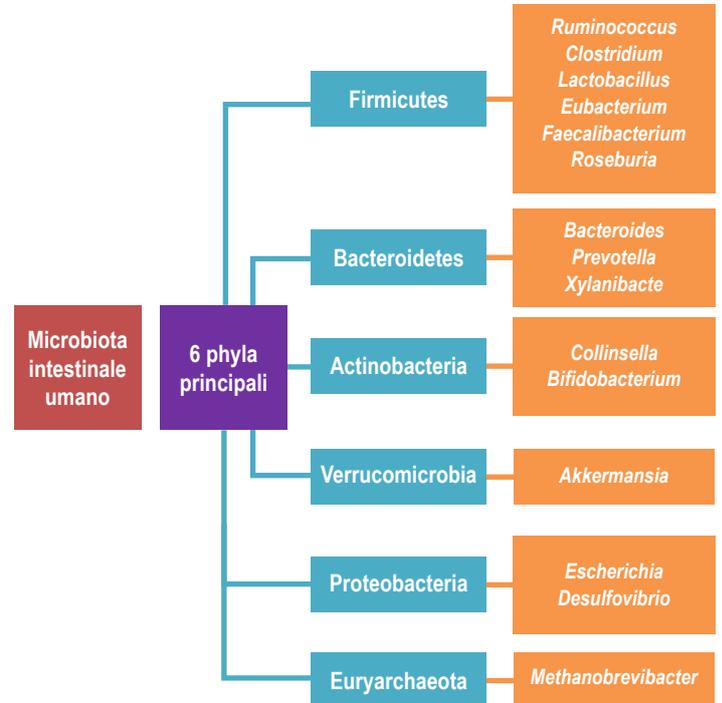


FIGURA 1 - Le 6 famiglie (phyla) principali del microbiota intestinale umano e le loro specie predominanti. Adattato da Bliss ES, Whiteside E. 2018.

MICROBIOTA INTESTINALE E SALUTE DELL'OCCHIO

Recenti evidenze scientifiche indicano una stretta interazione tra microbiota intestinale e retina che viene definito asse "intestino-retina", dove il microbiota e i suoi prodotti innescano o modulano il sistema immunitario retinale(2).

Una disbiosi intestinale può avere un forte impatto su alcuni disturbi oculari molto diffusi, tra cui l'uveite autoimmune non-infettiva e la degenerazione maculare legata all'età (DMLE) dove il microbiota intestinale rappresenta un potenziale collegamento tra rischio genetico e fattori ambientali coinvolti nella eziopatogenesi di questi due disturbi(3).

Uveite autoimmune non infettiva. Secondo alcuni studi, il microbiota intestinale è in grado di mimare gli antigeni retinali, con un meccanismo preciso ancora da chiarire. Le cellule T così attivate migrano attraverso il circolo sanguigno fino all'occhio, dove provocano una risposta infiammatoria contro le cellule retiniche e inducono la comparsa di una uveite autoimmune(5). L'uveite autoimmune è anche associata a disbiosi intestinale, con un aumento dei funghi patogeni, della permeabilità intestinale e delle cellule T effettrici responsabili della risposta immunitaria retinale(6). L'impiego di antibiotici orali, che agisce sulla disbiosi intestinale, è in grado di

OCCHIO ALLA RETINA

modulare la gravità dell'uveite autoimmune, aumentando il numero di cellule Treg e riducendo le cellule T effettrici e le citochine proinfiammatorie sia nell'intestino sia negli spazi extraintestinali, a conferma del contributo del microbiota intestinale nella patogenesi di questa malattia (7). **Degenerazione Maculare Legata all'Età (DMLE).** In alcuni modelli sperimentali una dieta ad elevato contenuto glicemico (HG) ha scatenato una serie di eventi sequenziali che passano dalla disbiosi intestinale ad una infiammazione sistemica di basso grado fino alla comparsa di aspetti patologici simili a quelli riscontrati nella DMLE: atrofia dell'epitelio pigmentato retinico (RPE), accumulo di lipofuscina e atrofia dei recettori (8). Nei soggetti HG non diabetici i livelli plasmatici dei prodotti finali della glicazione (AGEs) sono risultati tutti elevati, alcuni dei quali con associazioni quantitative al danno retinico. Una dieta a basso contenuto glicemico (LG), al contrario, è associata a una riduzione degli AGEs e ad un ritardo della progressione della DMLE precoce (le diete LG si ottengono con l'impiego di alimenti integrali o a base di amido resistente al posto dei polisaccaridi rapidamente metabolizzati)(8). I dati sulla metabolomica e sul microbiota mostrano che gli eventi indotti dalla dieta sono collegati tra loro e che durante il passaggio da una dieta HG ad una dieta LG si verifica una riprogrammazione congiunta del metaboloma e del microbiota(8). In particolare la dieta LG favorisce la crescita di *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, ad azione benefica, mentre negli HG sono presenti più numerosi i batteri di specie di sconosciuta classificazione e ad azione patogena (Figura 2)(8).

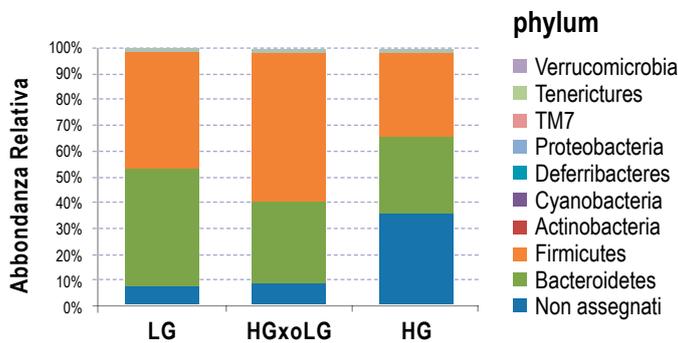


FIGURA 2 - Abbondanza relativa dei 9 phyla a livello intestinale in relazione alla dieta. I campioni della dieta HG hanno una maggiore abbondanza di batteri con tassonomia non assegnata (in blu). LG=dieta a basso contenuto glicemico; HGxLG= passaggio da una dieta di 6 mesi ad elevato contenuto glicemico a una dieta a basso contenuto glicemico; HG= dieta ad elevato contenuto glicemico. Adattato da Rowan S. et al 2017.

Neovascolarizzazione Coroidale (CNV). Alcuni studi scientifici dimostrano un collegamento tra disbiosi intestinale, obesità indotta da una dieta ad elevato contenuto glicemico (HG), infiammazione retinale e angiogenesi patologica in un modello sperimentale di neovascolarizzazione coroidale (CNV) laser-indotta. Come può una disbiosi intestinale indurre a distanza una CNV? Gli autori dello studio hanno analizzato attentamente i parametri della risposta immunitaria sia locale sia sistemica. Secondo gli autori, la dieta HG porta a un aumento della permeabilità intestinale e ad un rilascio sistemico di citochine proinfiammatorie (interleuchina-6, interleuchina-1b, fattore di necrosi tumorale o TNF), riscontrate anche a livello oculare insieme al fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) proangiogenico. La microglia residente e i macrofagi reclutati rispondono rapidamente al segnale con una forte risposta immunitaria nelle aree interessate dalla lesione a sostegno del processo di neovascolarizzazione coroidale. La somministrazione di un antibiotico orale previene la reattività macrofagica e della microglia limitando la formazione di nuovi vasi(3,9). **Cheratite Batterica.** Nei soggetti affetti da questa patologia oculare si assiste ad una riduzione nella diversità e quantità complessiva dei batteri commensali intestinali, in particolare dei batteri benefici del genere *Firmicutes*, e un aumento di quelli di altro genere di appartenenza rispetto al microbiota dei controlli sani, un fenomeno indicativo di una disbiosi intestinale (Figura 3)(5).

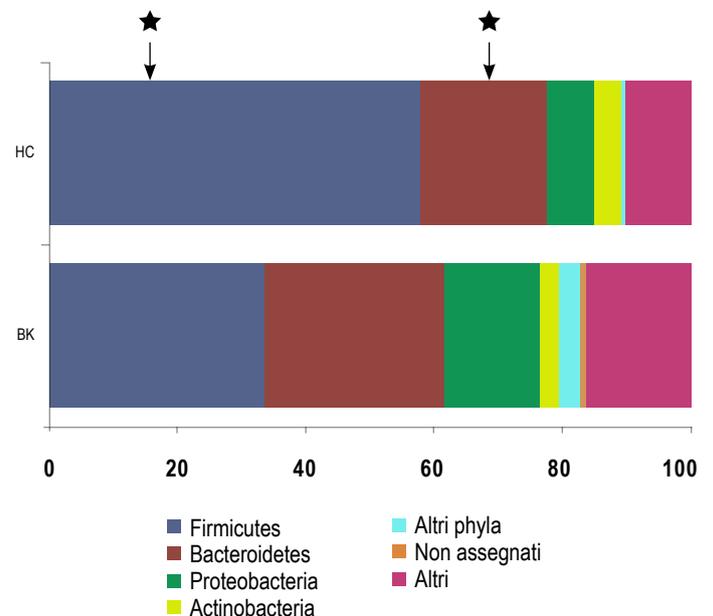


FIGURA 3 - Abbondanza media (%) dei phyla batterici nel microbiota fecale di controlli sani (HC) e dei pazienti con cheratite batterica (BK). 'Altri phyla' includono i phyla con <1% dell'abbondanza media. 'Altri' includono unità tassonomiche operative (OTU) singole, sparse e non assegnate (<0,001% dell'abbondanza totale). * indica una differenza significativa (P<0,05), ma soltanto 4 phyla (Cyanobacteria, Elusimicrobia, Tenericutes and TM7) in 'Altri phyla' sono statisticamente significativi. Jayasudha R. et al 2018.

OCCHIO ALLA RETINA

ESISTE UN MICROBIOTA OCULARE?

Ma anche l'occhio ha una sua comunità batterica residente? L'occhio è costantemente in balia di agenti esterni, esponendo la superficie oculare ad una serie di antigeni e patogeni. Ciò nonostante, le cellule epiteliali della cornea e della congiuntiva di un soggetto sano non sono interessate da reazioni infiammatorie. Tale comportamento dell'occhio è spiegato con il privilegio immunologico: un meccanismo di attenuazione della risposta immunitaria attraverso la separazione tra antigeni e sistema immunitario (barriera emato-retinica), la presenza di molecole ad azione antinfiammatoria e la tolleranza immunologica verso antigeni presenti sulle superfici mucose(4). La mancanza di una risposta infiammatoria nei confronti di batteri non patogeni suggerisce la presenza di una comunità batterica residente nell'occhio, definita microbiota oculare(10). Sull'origine del microbiota oculare sono state fatte due ipotesi(11):

1. La presenza dei microrganismi e del loro DNA sulla superficie oculare è sporadica e non determinata da una colonizzazione stabile dell'occhio. Il destino di questi microrganismi è di essere eliminati dalla superficie oculare.
2. Come accade per le altre mucose, esiste una comunità microbica che abita la superficie oculare.

Il primo studio di sequenziamento genico del DNA congiuntivale ha rivelato la presenza di circa 221 specie batteriche classificate in 5 famiglie, o phyla, e 59 generi. Tra questi, 12 generi sono risultati comuni a tutti i soggetti appartenenti alla coorte studiata, rappresentando più del 96% del totale del DNA batterico sequenziato e validando, quindi, l'ipotesi della presenza fisiologica sulla superficie oculare di un microbiota residente (Tabella 1)(3). I generi più

abbondanti presenti nel microbiota della superficie oculare, identificati con il sequenziamento della subunità 16S dell'RNA ribosomiale (16S rRNA), sono *Pseudomonas*, *Bradyrhizobium*, *Propionibacterium*, *Acinetobacter*, e *Corynebacterium*.

Le evidenze scientifiche suggeriscono un ruolo protettivo del microbiota nel prevenire la colonizzazione della superficie oculare da parte di specie patogene. Molti fattori, compresi i piccoli gesti quotidiani, possono alterare l'equilibrio della comunità batterica presente sulla superficie dell'occhio e contribuire all'insorgenza di una patologia oculare. Indossare le lenti a contatto, ad esempio, viene considerato un fattore chiave nella formazione del biofilm e nella possibile comparsa di un'infezione dell'occhio.

Un'alterazione della normale composizione del microbiota sulla superficie oculare può avere un ruolo significativo di cofattore anche nella patogenesi di altri disturbi oculari come blefariti ed endoftalmi infettive post-chirurgiche(10).

CONCLUSIONI

I batteri commensali che abitano le mucose del nostro organismo intervengono nella modulazione omeostatica e della risposta immunitaria sia in condizioni fisiologiche sia patologiche. Numerose evidenze riportano la capacità del microbiota intestinale di influenzare la comparsa o l'andamento di molte malattie a carico di organi e tessuti distanti dall'ambiente intestinale. Oltre a risentire dell'alterazione del microbiota intestinale, l'occhio è influenzato anche dallo stato di salute del microbiota residente sulla superficie oculare, oggi nuovo oggetto di studio della genomica.

La conoscenza dell'esistenza di un 'core' di batteri commensali che vivono sulla superficie oculare possono contribuire allo studio di alcune patologie oculari come la sindrome dell'occhio secco, la malattia di Thygeson, l'episclerite e la congiuntivite follicolare cronica caratterizzate tutte da una componente infiammatoria, ma ancora classificate come disturbi idiopatici.

REFERENCES

1. Bliss ES, Whiteside E. The Gut-Brain Axis, the Human Gut Microbiota and Their Integration in the Development of Obesity. *Front Physiol.* 2018 Jul 12;9:900.
2. Rinninella E, Mele MC, Merendino N, et al. The Role of Diet, Micronutrients and the Gut Microbiota in Age-Related Macular Degeneration: New Perspectives from the Gut/Retina Axis. *Nutrients.* 2018 Nov 5;10(11). pii: E1677.
3. Lin P. Importance of the intestinal microbiota in ocular inflammatory diseases: A review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2019 Apr;47(3):418-422.
4. Gery I, Caspi RR. Tolerance Induction in Relation to the Eye. *Front Immunol.* 2018 Oct 9;9:2304.
5. Jayasudha R, Chakravarthy SK, Prashanthi GS, et al. Alterations in gut bacterial and fungal microbiomes are associated with bacterial Keratitis, an inflammatory disease of the human eye. *J Biosci.* 2018 Dec;43(5):835-856.
6. Janowitz C, Nakamura YK, Metea C, et al. Disruption of Intestinal Homeostasis and Intestinal Microbiota During Experimental Autoimmune Uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019 Jan 2;60(1):420-429.
7. Nakamura YK, Metea C, Karstens L, et al. Gut Microbial Alterations Associated With Protection From Autoimmune Uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016 Jul 1;57(8):3747-58.
8. Rowan S, Jiang S, Korem T, et al. Involvement of a gut-retina axis in protection against dietary glycemia-induced age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 May 30;114(22):E4472-E4481.
9. Scholz R, Langmann T. Gut flora connects obesity with pathological angiogenesis in the eye. *EMBO Mol Med.* 2016 Dec 1;8(12):1361-1363.
10. Lu LJ, Liu J. Human Microbiota and Ophthalmic Disease. *Yale J Biol Med.* 2016 Sep 30;121(3):325-330. eCollection 2016 Sep.
11. Zegans ME, Van Gelder RN. *Am J Ophthalmol.* 2014 September; 158(3): 420-422.

TABELLA 1 - Composizione (phylum e genere) del microbiota della superficie oculare, determinata sulla base dell'abbondanza relativa dei geni classificati per la subunità 16S dell'RNA ribosomiale. Lu et al. 2016.

		Sequenze (%)
Phylum	<i>Proteobacteria</i>	64%
	<i>Acetivobacteria</i>	19.6%
	<i>Firmicutes</i>	3.9%
	Non classificati	12.5%
Genere	<i>Pseudomonas</i>	18%
	<i>Bradyrhizobium</i>	12%
	<i>Propionibacterium</i>	11%
	<i>Acinetobacter</i>	9%
	<i>Corynebacterium</i>	8%
	<i>Brevundimonas</i>	4%
	<i>Staphylococcus</i>	2%
	<i>Aquabacterium</i>	2%
	<i>Sphingomonas</i>	0.5%
	<i>Streptococcus</i>	0.5%
	Altri	2%
	Non classificati	31%

DIARREE ACUTE E DEL VIAGGIATORE, ENTERITI,
COLITI, DISMICROBISMO DA ANTIBIOTICI?

FLORATTIVA

fast

NUTRACEUTICO SIMBIOTICO MULTIVITAMINICO AD AZIONE RAPIDA E COMPLETA

PROBIOTICI SPECIFICI

- 5 ceppi per i differenti segmenti intestinali
- 50 miliardi di dose (1 capsula all'origine)
- Gastroprotezione brevettata

+

PREBIOTICI MULTIFUNZIONALI

- Stimolano lo sviluppo della microflora
- Ottimizzano il transito e la diffusione dei fermenti
- Immunomodulanti

+

COMPLESSO VITAMINICO

- Corregge/previene la disvitaminosi
- Favorisce i metabolismi energetici
- Scudo antiossidante

Integratore alimentare a base di Arabinogalattani, 5 ceppi di probiotici, per complessivi 50 miliardi di dose* all'origine (*L.acidophilus*, *B.lactis*, *L.plantarum*, *L.paracasei* e *L.acido*), Niacina, Acido pantotenico, beta-D-glucani, Vitamine del gruppo B (B1, B6 e B12), Aloe vera e Folato.

Senza Glutine
Naturalmente privo di Lattosio

SCARICA RCP

*Nonostante la naturale degradazione nel tempo dei fermenti lattici, FLORATTIVA fast garantisce una quantità totale di cellule vive non inferiore a 15 miliardi/dose.



INFARMA
HEALTH SPECIALIST

INFARMA srl - via Teocrito, 54 - 20128 Milano
e-mail: info@infarmasrl.it - www.infarmasrl.it

OCCHIO ALLA RETINA

CASO CLINICO



Vitreite associata a Vasculite Retinica.

A cura di Massimo Nicolò
Clinica Oculistica – DINOEMI,
Università di Genova,
Ospedale Policlinico San Martino

Il 14 Agosto si presenta al PS oculistico un giovane maschio di 20 anni che aveva appena iniziato il 2° ciclo di chemioterapia per Linfoma di Hodgkin. Riferisce la comparsa di miodesopsie bilaterali. Segmento anteriore a posto. Oftalmoscopicamente nessun segno particolare. Tuttavia, forse perchè giovane e decisamente sfortunato, decido di sottoporlo a indagini strumentali. In effetti l'esame swept-source OCT pur mostrando un profilo maculare conservato, mette in luce la presenza di numerosi piccoli spot iperreflettenti presenti nello spazio sub-ialoideo e in camera vitrea riferibili a vitreite (Figure 1 e 2).

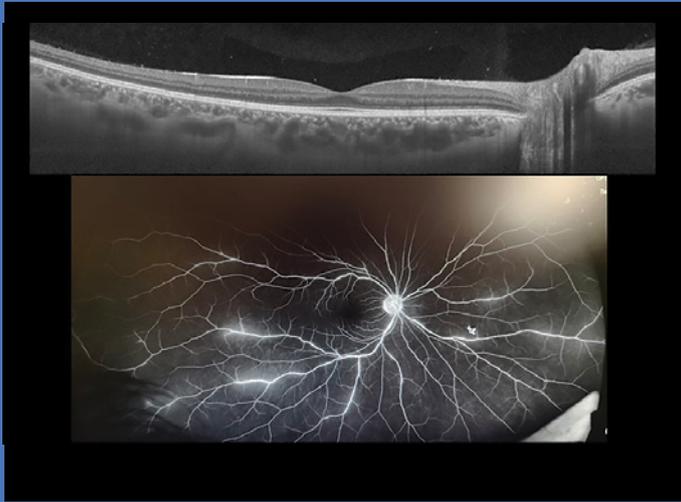


FIGURA 1 - Swept-source OCT occhio dx, con profilo maculare conservato e presenza di numerosi piccoli spot iperreflettenti nello spazio sub-ialoideo e in camera vitrea, riferibili a vitreite.

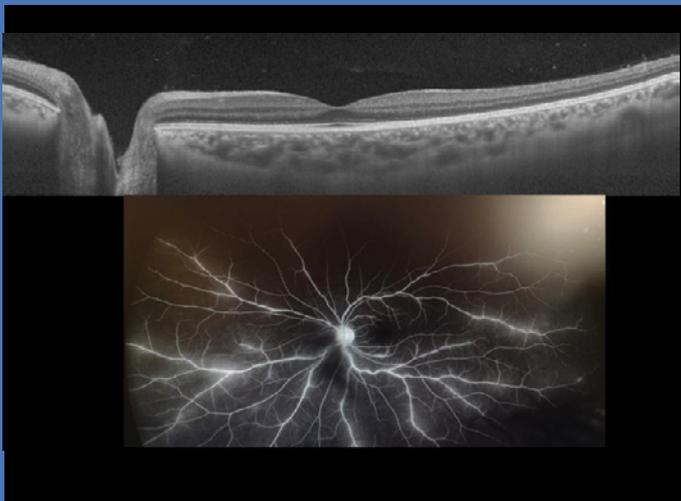


FIGURA 2 - Swept-source OCT occhio sin, con profilo maculare conservato e presenza di numerosi piccoli spot iperreflettenti nello spazio sub-ialoideo e in camera vitrea, riferibili a vitreite.

Ad un attento esame alla lampada a fessura in effetti si riuscivano a percepire. Decido allora di eseguire la fluorangiografia dalla quale si evince una lieve vasculite retinica (Figure 1 e 2). Dopo aver parlato con l'emato-oncologo che segue il ragazzo e aver escluso infezioni in atto, decidiamo per somministrare terapia sistemica cortisonica per via orale (1mg/Kg). Il paziente si presenta ai controlli successivi a distanza di 1 e 3 mesi con una completa regressione della sintomatologia dovuta alla scomparsa della vitreite e dei segni di vasculite (Figure 3 e 4).

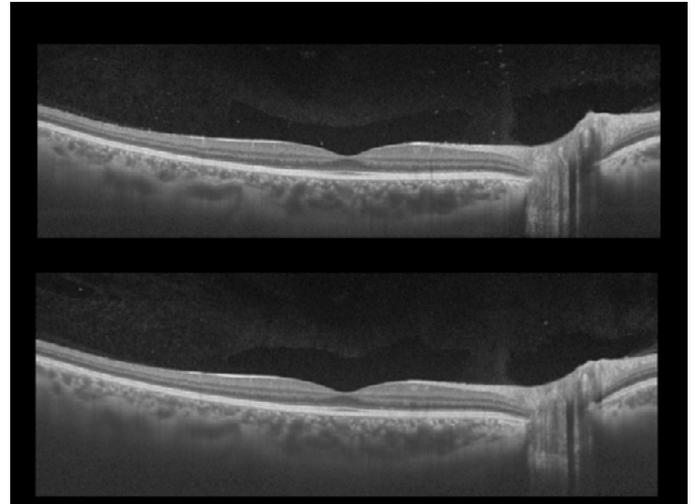


FIGURA 3 - OCT occhio dx iniziale (sopra) e dopo 3 mesi di terapia sistemica cortisonica per via orale (1mg/Kg)(sotto), con una completa regressione della sintomatologia dovuta alla scomparsa della vitreite e dei segni di vasculite.

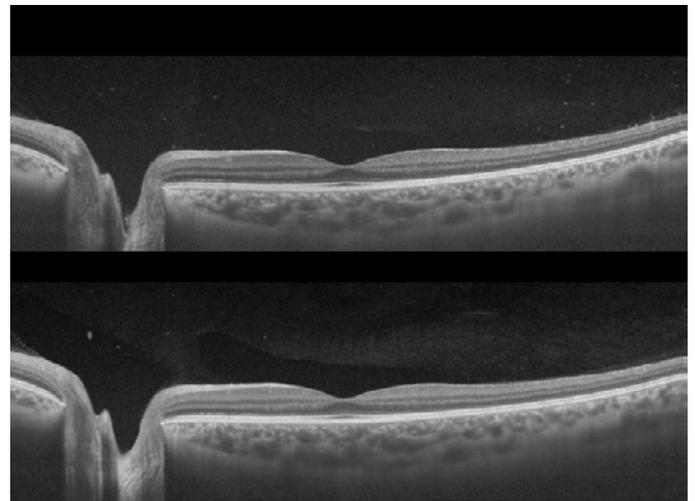


FIGURA 4 - OCT occhio sin iniziale (sopra) e dopo 3 mesi di terapia sistemica cortisonica per via orale (1mg/Kg)(sotto), con una completa regressione della sintomatologia dovuta alla scomparsa della vitreite e dei segni di vasculite.

OCCHIO ALLA RETINA

CASO CLINICO



Corioretinopatia Sierosa Centrale (CSC).

A cura di Massimo Nicolò
Clinica Oculistica – DINOEMI,
Università di Genova,
Ospedale Policlinico San Martino

Paziente di circa 60 anni, monocola, nel cui unico occhio veggente e molto ipermetrope ha sviluppato una importante Corioretinopatia Sierosa Centrale (CSC) (Figura 1). La paziente è affetta da insufficienza renale cronica, ipertensione arteriosa e scompenso cardiaco congestizio e a suo tempo ha fatto molto cortisone.

Alla luce degli esami fatti e della presenza di alcuni punti di fuga (Figura 2), in data 21 Maggio ho deciso di trattarli con fotocoagulazione focale (Giallo 577nm). Giusto alcuni spot sufficienti a indurre un lieve ingrigimento, nulla di più, diretti sui punti di fuga (Figura 2).

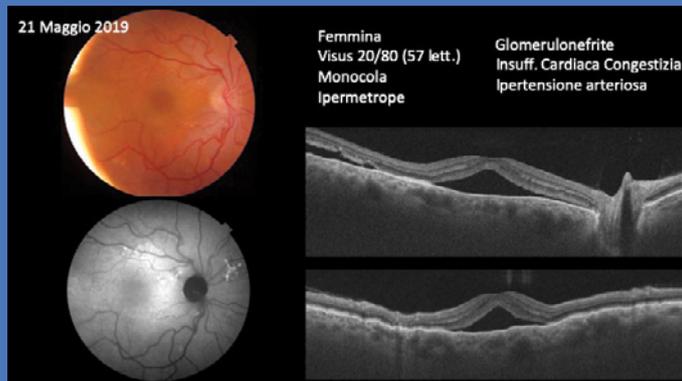


FIGURA 1 - OCT unico occhio veggente con elevata ipermetropia e presenza di una importante Corioretinopatia Sierosa Centrale (CSC).

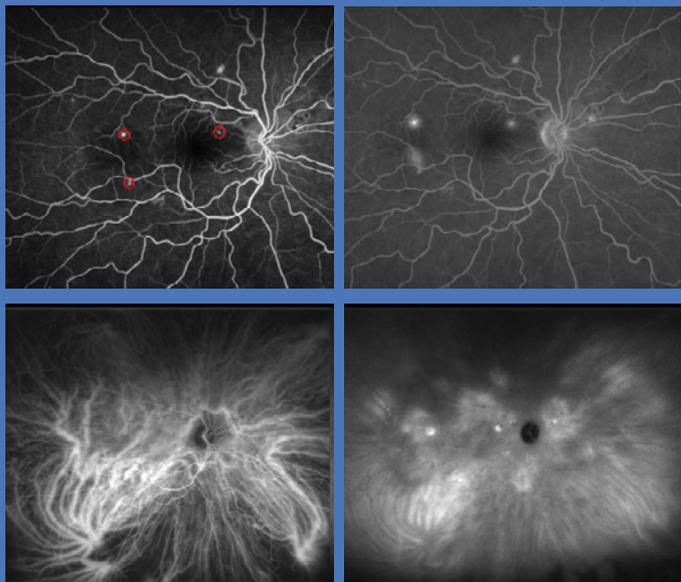


FIGURA 2 - Presenza di punti di fuga (sopra, cerchi rossi), trattati con fotocoagulazione focale (Giallo 577nm) che ha determinato un lieve ingrigimento (sotto).

Ho rivisto la paziente il 26 Giugno e, come potete vedere, il fluido si è in parte riassorbito (Figura 3).

Persisteva tuttavia il distacco del neuroepitelio in regione maculare, comunque ridotto rispetto al precedente controllo.

A questo punto dato che la paziente è monocola e questo è il suo unico occhio, ho sottoposto la paziente a terapia fotodinamica a mezza dose diretta sulle aree di aumento della permeabilità della coroide evidenziate grazie all'angiografia con verde di indocianina (Figura 4).

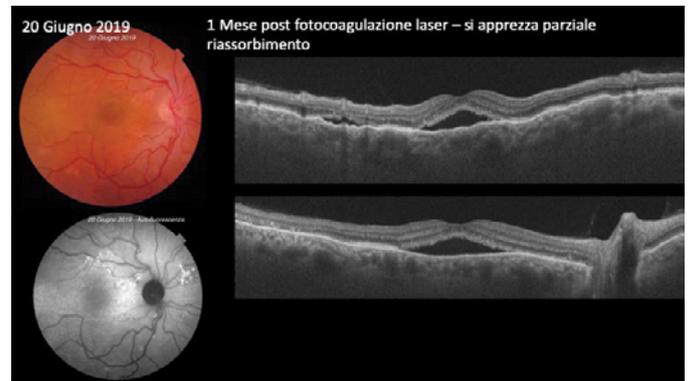


FIGURA 3 - OCT unico occhio veggente post-fotocoagulazione laser, con parziale riassorbimento del fluido e riduzione del distacco del neuroepitelio in regione maculare, tuttavia persistente.

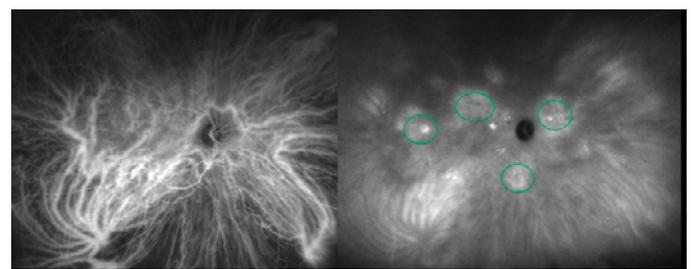


FIGURA 4 - Presenza di aree di aumento della permeabilità della coroide evidenziate grazie all'angiografia con verde di indocianina (cerchi verdi).

OCCHIO ALLA RETINA

CASO CLINICO

Ho rivisto la paziente per controllo in data 3 settembre 2019 e il fluido che residuava in regione maculare si è completamente riassorbito (**Figura 5**).

Vi allego anche l'andamento dell'acuità visiva e dello spessore maculare centrale che, come potete vedere, è nel complesso nettamente migliorato (**Figura 6**).

Si tratta certamente di un caso limite e peculiare, sia per il sesso che per le patologie sistemiche associate e l'ipermetropia che certamente hanno contribuito alla manifestazione della malattia.

A mio parere questi più di altri sono i casi di CSC che devono essere trattati senza attendere improbabili riassorbimenti spontanei.

L'angiografia con verde di indocianina mostra multiple aree di aumento della permeabilità della coroide che difficilmente possono attenuarsi spontaneamente.

Il trattamento laser, così come la terapia fotodinamica, non devono essere considerati trattamenti estremi ma trattamenti standard sicuri ed efficaci.

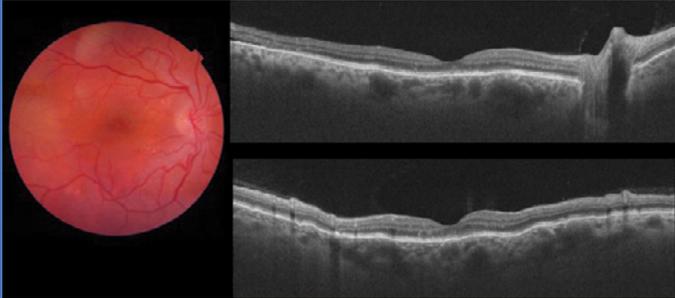


FIGURA 5 - OCT unico occhio veggente post-terapia fotodinamica a mezza dose diretta, con riassorbimento completo del fluido che residuava in regione maculare.

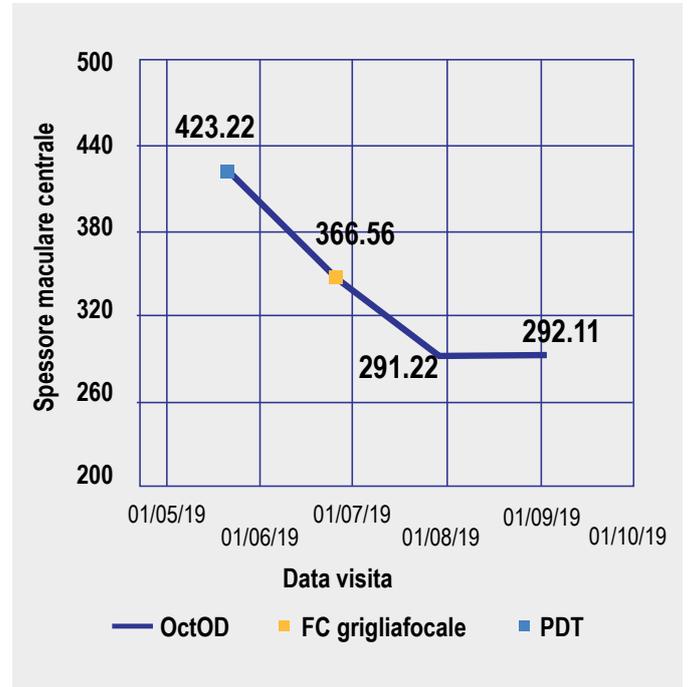
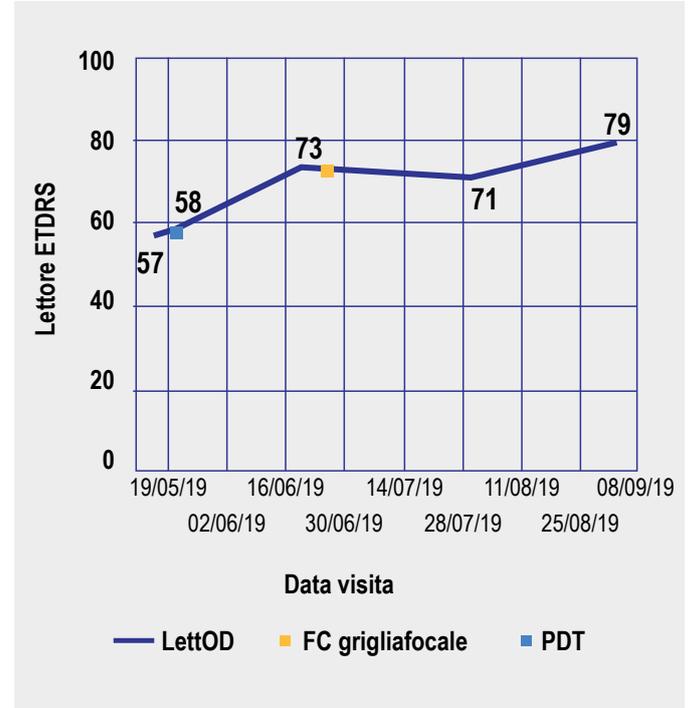


FIGURA 6 - Andamento dell'acuità visiva (sopra) e dello spessore maculare centrale (sotto), nel complesso nettamente migliorato.



Direttore Responsabile: Viviana Vischi

Direttore Scientifico: Massimo Nicolò

Board Scientifico: Chiara Eandi,
Mariacristina Parravano,
Giuseppe Querques, Francesco Viola,
Stela Vujosevic.

Editore: UpValue srl