



Maura Mancini<sup>1</sup>, Antonio Valastro<sup>2</sup>, Gregorio Lo Giudice<sup>3</sup>, Antonino Pioppo<sup>3</sup>, Giovanni William Oliverio<sup>1</sup>, Claudio Brancato<sup>3</sup>, Alessandra Mancini<sup>4</sup>, Paola Palino<sup>1</sup>, Laura De Luca<sup>1</sup>, Pasquale Aragona<sup>1</sup>, Alessandro Meduri<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clinica Oculistica, Università degli Studi di Messina

<sup>2</sup> U.O.C. Oculistica, Ospedale Beauregard, Aosta

<sup>3</sup> U.O.C. Oculistica, ARNAS Civico Di Cristina Benfratelli, Palermo

<sup>4</sup> Università Magna Graecia di Catanzaro

# Danno dell'innervazione corneale e alterazioni della superficie oculare dopo vitrectomia pars plana per distacco di retina regmatogeno

**Abstract:** La chirurgia del distacco di retina regmatogeno può determinare alterazioni della superficie oculare e dell'innervazione corneale, aspetti che negli ultimi anni hanno suscitato crescente interesse per le possibili implicazioni cliniche nel decorso postoperatorio. Il presente studio prospettico multicentrico, recentemente pubblicato sulla rivista *Cornea* (DOI: 10.1097/ICO.0000000000004264), ha valutato l'impatto della vitrectomia pars plana associata a fotocoagulazione endolaser a 360° sulla sensibilità corneale, sulla stabilità del film lacrimale e sulla morfologia del plesso nervoso sub-basale corneale. Sono stati inclusi 50 occhi affetti da distacco di retina regmatogeno sottoposti a vitrectomia primaria. Tutti i pazienti sono stati valutati mediante estesiometria di Cochet-Bonnet, Tear Break-Up Time (TBUT) e microscopia confocale corneale in vivo prima dell'intervento e ad un mese dalla chirurgia. I risultati hanno evidenziato una significativa riduzione della sensibilità corneale, del TBUT e dei principali parametri morfometrici delle fibre nervose corneali. Le alterazioni sono risultate più marcate nei pazienti sottoposti a tamponamento con olio di silicone rispetto a quelli trattati con gas. Inoltre, le complicanze neurotrofiche corneali sono state osservate prevalentemente nel gruppo silicone.

Lo studio dimostra come la vitrectomia associata a endolaser retinico esteso possa determinare una significativa compromissione dell'innervazione corneale e dell'omeostasi della superficie oculare, sottolineando l'importanza di un attento monitoraggio postoperatorio, soprattutto nei pazienti sottoposti a tamponamento con olio di silicone.

**Keywords:** Distacco di retina regmatogeno, vitrectomia pars plana, microscopia confocale, innervazione corneale, olio di silicone, cheratopatia neurotrofica.

**Abbreviations:** PPV, DRR, TBUT, CNFD, CNFL, CNBD, PED, NK.

## Introduzione

La cornea è uno dei tessuti più densamente innervati dell'organismo umano. Le fibre nervose corneali svolgono un ruolo essenziale nel mantenimento dell'omeostasi della superficie oculare, regolando la secrezione lacrimale

riflessa, l'ammiccamento e i processi di riparazione epiteliale. Una riduzione dell'innervazione corneale può determinare alterazioni funzionali e strutturali che vanno dalla semplice instabilità del film lacrimale fino alle forme più severe di cheratopatia neurotrofica.

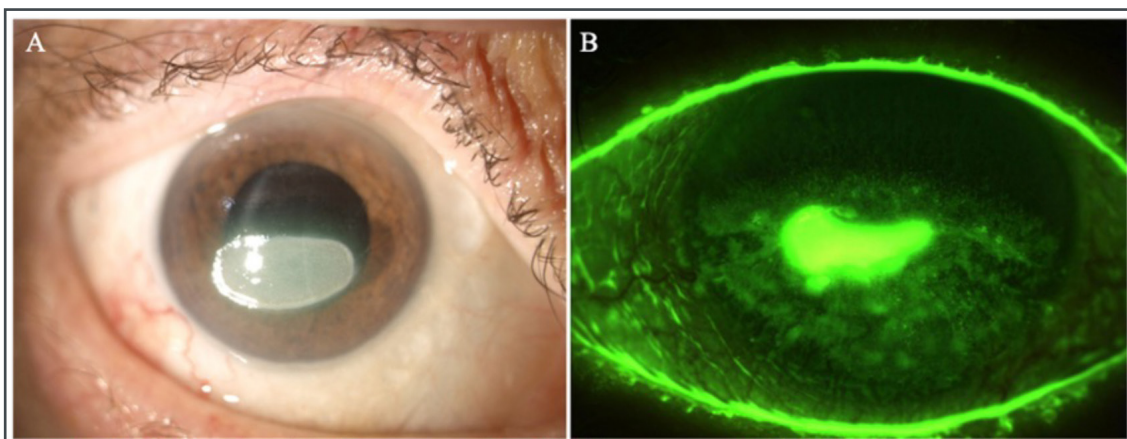


Figura 1 - Pazienti che hanno sviluppato ulcere neurotrofiche (NK) o difetti epiteliali persistenti (PED) dopo vitrectomia pars plana (PPV) per distacco di retina regmatogeno (DRR). A: Fotografia del segmento anteriore di un paziente di 64 anni che ha sviluppato una cheratopatia neurotrofica dopo PPV con tamponamento mediante olio di silicone 1000 cSt per DRR; si noti come l'immagine sia focalizzata sul letto dell'ulcera, mentre le strutture sottostanti appaiono leggermente sfocate. B: Immagine acquisita mediante Keratograph (Oculus, Wetzlar, Germania) di una paziente di 72 anni che ha sviluppato una cheratopatia neurotrofica dopo PPV associata a endolaser a 360° e tamponamento con olio di silicone 1000 cSt per DRR; si osservi l'intensa iperfluorescenza corrispondente al letto ulcerativo.

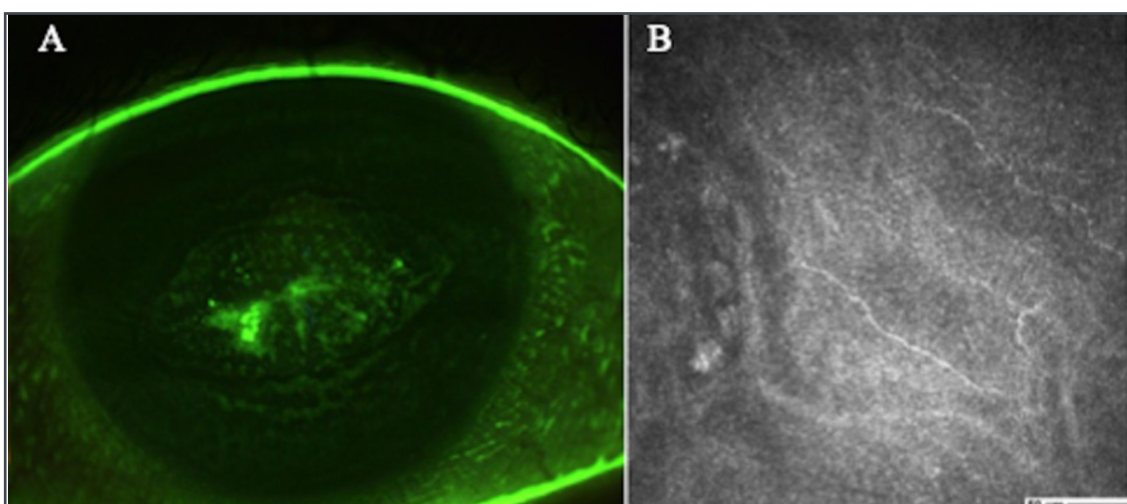


Figura 2 - A: Paziente di 59 anni con difetto epiteliale corneale persistente che interessa prevalentemente la cornea centrale (si notino le aree centrali caratterizzate da una più intensa colorazione con fluoresceina), sviluppatosi dopo PPV associata a endolaser a 360° e tamponamento con olio di silicone 1000 cSt per DRR. B: La microscopia confocale in vivo evidenzia un grave danno del plesso nervoso sub-basale corneale.

La cheratopatia neurotrofica è una patologia degenerativa caratterizzata da ridotta sensibilità corneale e compromissione dei meccanismi di guarigione epiteliale. Le sue manifestazioni cliniche comprendono cheratite puntata superficiale, difetti epiteliali persistenti, ulcerazioni corneali e, nei casi più avanzati, perforazione. Tradizionalmente le principali cause di danno

neurotrofico comprendono le cheratiti erpetiche, gli interventi refrattivi corneali, le patologie neurologiche del trigemino e alcune malattie sistemiche. Negli ultimi anni, tuttavia, sono stati descritti numerosi casi di sofferenza neurotrofica corneale successivi alla chirurgia vitreoretinica, in particolare nei pazienti sottoposti a vitrectomia pars plana associata a fotocoagulazione

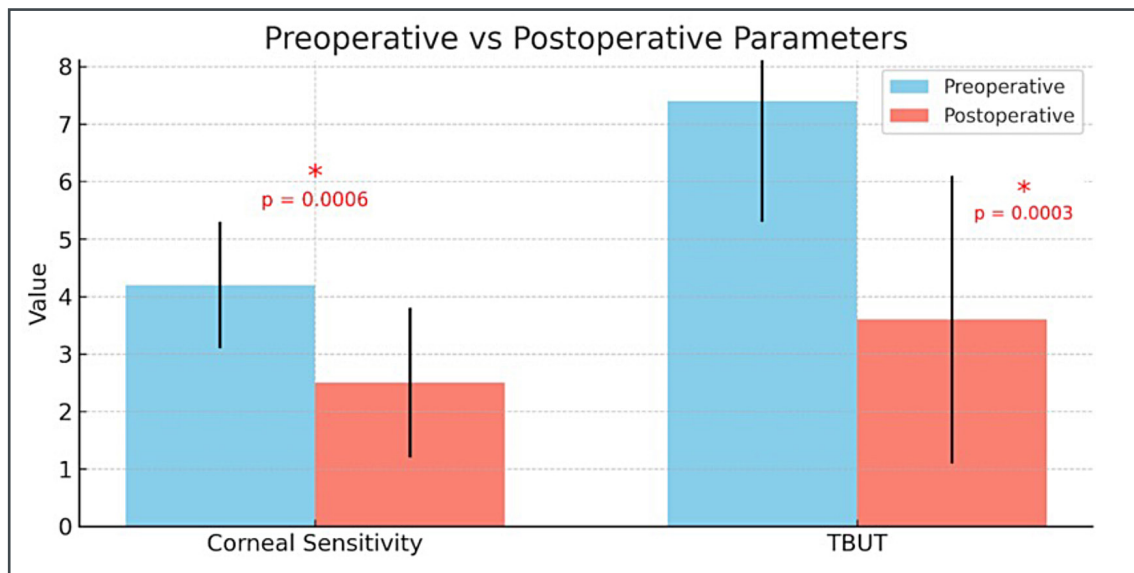


Figura 3 - Grafico a barre. Confronto dei valori preoperatori e postoperatori (1 mese) della sensibilità corneale e del Tear Break-Up Time (TBUT). Le barre rappresentano i valori medi  $\pm$  deviazione standard. Entrambi i parametri hanno mostrato una significativa riduzione dopo l'intervento chirurgico. Gli asterischi indicano differenze statisticamente significative ( $p = 0,0006$  per la sensibilità corneale;  $p = 0,0003$  per il TBUT).

endolaser estesa.

Dal punto di vista anatomico, i nervi ciliari lunghi decorrono nello spazio sopracoroideale e raggiungono il limbus dove formano un anello nervoso pericorneale dal quale originano le fibre che costituiscono il plesso nervoso sub-basale. L'applicazione di trattamenti endolaser circonfenziali potrebbe determinare un danno termico diretto di tali strutture, con conseguente riduzione della sensibilità corneale e alterazione dell'omeostasi della superficie oculare.

Scopo del presente studio è stato valutare in maniera prospettica l'impatto della vitrectomia pars plana per distacco di retina regmatogeno sull'innervazione corneale e sulla superficie oculare, analizzando inoltre l'influenza del tipo di tamponamento intraoculare utilizzato.

### Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto presso la Clinica Oculistica dell'Università di Messina e presso l'U.O.C. di Oculistica dell'ARNAS Civico Di Cristina Benfratelli di Palermo.

Sono stati arruolati cinquanta pazienti consecutivi sottoposti a vitrectomia pars plana primaria per distacco di retina regmatogeno. Tutti gli interventi sono stati associati a fotocoagulazione endolaser retinica a 360°.

I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi sulla base del tamponamento intraoculare utilizzato al termine dell'intervento. Trenta occhi hanno ricevuto olio di silicone 1000 cSt, mentre venti occhi sono stati trattati con gas C3F8.

Tutti i soggetti sono stati valutati prima dell'intervento e ad un mese dalla chirurgia mediante estesiometria di Cochet-Bonnet per la valutazione della sensibilità corneale, misurazione del Tear Break-Up Time (TBUT), esame della superficie oculare con fluoresceina e microscopia confocale corneale in vivo.

L'analisi confocale è stata eseguita mediante Heidelberg Retina Tomograph III con Rostock Cornea Module. L'analisi quantitativa è stata effettuata mediante software ImageJ e plugin NeuronJ.

Sono stati valutati la densità delle fibre nervose

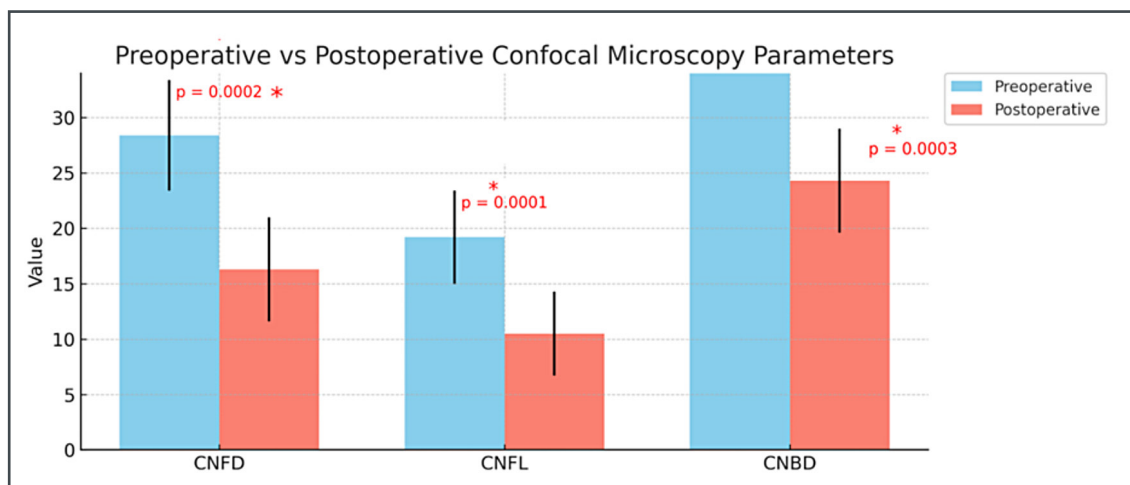


Figura 4 - Grafico a barre. Confronto dei valori preoperatori e postoperatori (1 mese) dei parametri ottenuti mediante microscopia confocale, inclusi la densità delle fibre nervose corneali (CNFD), la lunghezza delle fibre nervose corneali (CNFL) e la densità delle ramificazioni nervose corneali (CNBD). Le barre rappresentano i valori medi  $\pm$  deviazione standard. Gli asterischi indicano riduzioni statisticamente significative dopo l'intervento, con i corrispondenti valori di p riportati sopra ciascuna coppia di barre.

corneali (CNFD), la lunghezza delle fibre nervose (CNFL) e la densità delle ramificazioni nervose (CNBD).

#### RISULTATI

Sono stati inclusi nello studio cinquanta occhi di cinquanta pazienti con età media di  $63,2 \pm 10,4$  anni. Tutti i soggetti hanno completato il follow-up previsto ad un mese.

L'analisi dei parametri clinici ha evidenziato una significativa compromissione della funzione neurotrofica corneale nel periodo postoperatorio. La sensibilità corneale media è diminuita da  $4,2 \pm 1,1$  cm nel preoperatorio a  $2,5 \pm 1,3$  cm dopo l'intervento ( $p = 0,0006$ ). Parallelamente, il TBUT si è ridotto da  $7,4 \pm 2,1$  secondi a  $3,6 \pm 2,5$  secondi ( $p = 0,0003$ ), indicando una marcata instabilità del film lacrimale.

Anche l'analisi confocale ha documentato alterazioni profonde del plesso nervoso sub-basale. La densità delle fibre nervose corneali è passata da  $28,4 \pm 5,0$  fibre/mm<sup>2</sup> a  $16,3 \pm 4,7$  fibre/mm<sup>2</sup> ( $p = 0,0002$ ). La lunghezza totale delle fibre nervose si è ridotta da  $19,2 \pm 4,2$  mm/mm<sup>2</sup> a  $10,5 \pm 3,8$  mm/mm<sup>2</sup> ( $p = 0,0001$ ), mentre la densità delle ramificazioni nervose è diminuita da  $40,4$

$\pm 5,0$  branche/mm<sup>2</sup> a  $24,3 \pm 4,7$  branche/mm<sup>2</sup> ( $p = 0,0003$ ).

Dal punto di vista clinico, otto pazienti hanno sviluppato complicanze della superficie oculare. Due soggetti hanno presentato ulcere corneali neurotrofiche, mentre sei hanno sviluppato difetti epiteliali persistenti evidenziabili mediante colorazione con fluoresceina.

L'analisi dei sottogruppi ha mostrato differenze significative in relazione al tipo di tamponamento utilizzato. I pazienti sottoposti a tamponamento con olio di silicone hanno presentato una sensibilità corneale significativamente inferiore rispetto ai pazienti trattati con gas ( $2,2 \pm 1,3$  cm versus  $2,9 \pm 1,3$  cm;  $p = 0,0008$ ). Analogamente, il TBUT è risultato inferiore nel gruppo silicone ( $3,2 \pm 2,5$  secondi) rispetto al gruppo gas ( $4,1 \pm 2,5$  secondi;  $p = 0,0012$ ).

Le differenze sono risultate ancora più evidenti all'analisi confocale. La CNFD è risultata pari a  $14,8 \pm 4,7$  fibre/mm<sup>2</sup> nel gruppo silicone contro  $18,3 \pm 4,7$  fibre/mm<sup>2</sup> nel gruppo gas ( $p = 0,0009$ ). La CNFL è stata pari a  $9,2 \pm 3,8$  mm/mm<sup>2</sup> nei pazienti trattati con olio di silicone e  $12,1 \pm 3,8$  mm/mm<sup>2</sup> nei pazienti trattati con gas

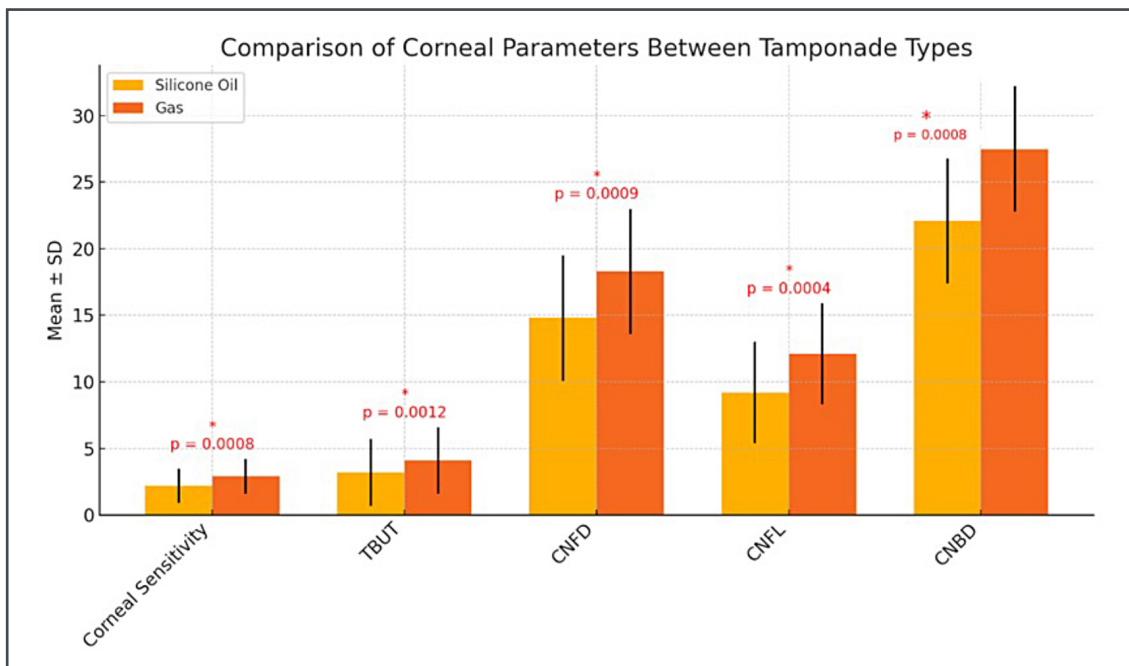


Figura 5 - Grafico a barre. Confronto dei parametri corneali a un mese dall'intervento tra il gruppo trattato con olio di silicone e il gruppo trattato con tamponamento gassoso. Le barre rappresentano i valori medi  $\pm$  deviazione standard. Gli asterischi rossi indicano differenze statisticamente significative tra i gruppi, con i relativi valori di p riportati sopra le barre. I pazienti sottoposti a tamponamento con olio di silicone hanno mostrato valori significativamente peggiori in tutti i parametri analizzati, inclusi sensibilità corneale, Tear Break-Up Time (TBUT), densità delle fibre nervose corneali (CNFD), lunghezza delle fibre nervose corneali (CNFL) e densità delle ramificazioni nervose corneali (CNBD), evidenziando un impatto negativo maggiore rispetto al tamponamento gassoso.

( $p = 0,0004$ ). Analogamente, la CNBD è risultata pari a  $22,1 \pm 4,7$  branche/mm<sup>2</sup> nel gruppo silicone e  $27,5 \pm 4,7$  branche/mm<sup>2</sup> nel gruppo gas ( $p = 0,0008$ ).

Entrambi i casi di ulcera neurotrofica si sono verificati nel gruppo trattato con olio di silicone. Inoltre, quattro dei sei pazienti che hanno sviluppato difetti epiteliali persistenti appartenevano allo stesso gruppo, suggerendo una maggiore vulnerabilità della superficie oculare nei casi sottoposti a tamponamento siliconico.

### Discussione

I risultati ottenuti dimostrano come la vitrectomia pars plana associata a fotocoagulazione endolaser estesa sia in grado di determinare una significativa alterazione dell'innervazione corneale e della superficie oculare già nelle prime settimane successive all'intervento.

La riduzione della sensibilità corneale osservata nel nostro studio rappresenta il principale indicatore clinico del danno neurotrofico. Tale riduzione comporta una compromissione dei meccanismi riflessi responsabili della secrezione lacrimale e dell'ammiccamento, favorendo l'instabilità del film lacrimale e la comparsa di alterazioni epiteliali.

Particolarmente interessanti risultano i dati ottenuti mediante microscopia confocale. La marcata riduzione di CNFD, CNFL e CNBD documenta una reale perdita strutturale delle fibre nervose corneali e non una semplice alterazione funzionale temporanea. La microscopia confocale si conferma pertanto uno strumento estremamente utile per la valutazione oggettiva del danno neurotrofico indotto dalla chirurgia vitreoretinica.

Un ulteriore elemento emerso dal nostro studio

riguarda il ruolo del tamponamento intraoculare. I pazienti trattati con olio di silicone hanno mostrato una compromissione significativamente maggiore di tutti i parametri analizzati. Sebbene sia possibile che questi risultati siano influenzati dalla maggiore complessità clinica dei distacchi retinici che richiedono l'utilizzo del silicone, non può essere escluso un contributo diretto dell'olio di silicone alla sofferenza della superficie oculare.

Le nostre osservazioni risultano coerenti con le recenti segnalazioni presenti in letteratura riguardanti la comparsa di cheratopatia neurotrofica dopo chirurgia vitreoretinica associata a endolaser retinico esteso. Tuttavia, il presente studio rappresenta una delle più ampie valutazioni prospettiche effettuate mediante microscopia confocale in vivo.

Dal punto di vista clinico, questi risultati suggeriscono la necessità di una maggiore attenzione nei confronti della superficie oculare dei pazienti sottoposti a vitrectomia per distacco di retina. L'identificazione precoce dei soggetti a rischio potrebbe consentire l'introduzione tempestiva

di trattamenti protettivi della superficie oculare e di strategie finalizzate alla prevenzione delle complicanze neurotrofiche.

## Conclusioni

La vitrectomia pars plana per distacco di retina regmatogeno associata a fotocoagulazione endolaser a 360° determina una significativa riduzione della sensibilità corneale, una marcata instabilità del film lacrimale e importanti alterazioni del plesso nervoso sub-basale documentabili mediante microscopia confocale. Le alterazioni risultano particolarmente evidenti nei pazienti sottoposti a tamponamento con olio di silicone, nei quali è stata osservata anche una maggiore frequenza di complicanze epiteliali corneali.

La valutazione della superficie oculare dovrebbe pertanto essere considerata parte integrante del follow-up dei pazienti sottoposti a chirurgia vitreoretinica, soprattutto nei casi caratterizzati da trattamenti endolaser estesi e tamponamento siliconico.

## REFERENCES

1. Al-Aqaba MA, Dhillon VK, Mohammed I, et al. Corneal nerves in health and disease. *Prog Retin Eye Res.* 2019;73:100762. doi:10.1016/j.preteyeres.2019.05.003. PMID: 31075321.
2. Dua HS, Said DG, Messmer EM, et al. Neurotrophic keratopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2018;66:107-131. doi:10.1016/j.preteyeres.2018.04.003. PMID: 29698813.
3. Kurt RA, Sonmez B, Kapran Z. Neurotrophic keratopathy after retinal detachment surgery combined with endolaser photocoagulation. *Retin Cases Brief Rep.* 2021;15(4):479-481. doi:10.1097/ICB.0000000000000832. PMID: 30300314.
4. Fossati G, Bartoli E, Montericchio A, et al. Neurotrophic keratopathy after wide retinal endolaser and postoperative ketorolac eye drops: a case series. *Eur J Ophthalmol.* 2024;34(3):NP18-NP21. doi:10.1177/11206721241228005.
5. Kokot J, Wylęgała A, Wowra B, et al. Corneal confocal sub-basal nerve plexus evaluation: a review. *Acta Ophthalmol.* 2018;96:232-242.
6. Roszkowska AM, Wylęgała A, Gargiulo L, et al. Corneal sub-basal nerve plexus in non-diabetic small fiber polyneuropathies and the diagnostic role of in vivo corneal confocal microscopy. *J Clin Med.* 2023;12(2):664. doi:10.3390/jcm12020664. PMID: 36675593; PMCID: PMC9862881.
7. Feroze KB, Patel BC. Neurotrophic keratitis. In: *StatPearls.* Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2025. PMID: 28613758.
8. Yang AY, Chow J, Liu J. Corneal innervation and sensation: the eye and beyond. *Yale J Biol Med.* 2018;91(1):13-21. PMID: 29599653; PMCID: PMC5872636.
9. Versura P, Giannaccare G, Pellegrini M, et al. Neurotrophic keratitis: current challenges and future prospects. *Eye Brain.* 2018;10:37-45. doi:10.2147/EB.S117261. PMID: 29988739; PMCID: PMC6029608.

10. Seyed-Razavi Y, Kenyon BM, Qiu F, et al. A novel animal model of neuropathic corneal pain: the ciliary nerve constriction model. *Front Neurosci.* 2023;17:1265708. doi:10.3389/fnins.2023.1265708. PMID: 38144209; PMCID: PMC10749205.
11. Eleiwa TK, Khater AA, Elhusseiny AM. Topical insulin in neurotrophic keratopathy after diabetic vitrectomy. *Sci Rep.* 2024;14(1):10986. doi:10.1038/s41598-024-60699-y. PMID: 38744994; PMCID: PMC11094097.
12. Israilevich RN, Syed ZA, Xu D, et al. Neurotrophic keratopathy following rhegmatogenous retinal detachment surgery. *Can J Ophthalmol.* 2024;59(4):e321-e326. doi:10.1016/j.cjco.2023.05.015. PMID: 37330215.
13. Morphis G, Irigoyen C, Eleuteri A, et al. Retrospective review of 50 eyes with long-term silicone oil tamponade for more than 12 months. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012;250(5):645-652. doi:10.1007/s00417-011-1873-8.
14. Barca F, Caporossi T, Rizzo S. Silicone oil: different physical properties and clinical applications. *Biomed Res Int.* 2014;2014:502143. doi:10.1155/2014/502143. PMID: 25013785; PMCID: PMC4071776.
15. Cristescu IE, Ivanova T, Moussa G, et al. The impact of 360-laser barricade on outcomes of vitrectomy for pseudophakic retinal detachment: the Manchester Pseudophakic Retinal Detachment Study. *Eye (Lond).* 2023;37(15):3221-3227. doi:10.1038/s41433-023-02495-y. PMID: 36949246; PMCID: PMC10564870.
16. Eratilgan NF, Şimşek C, Aksoy N, et al. Alterations in corneal sensitivity according to age and gender. *Int Ophthalmol.* 2024;44(6):2365-2372. doi:10.1007/s10792-023-02867-4.
17. Niktinat H, Alipour F, Zarei-Ghanavati M, et al. Aging and corneal nerve health: mechanisms of change. *Cells.* 2025;14(21):1730. doi:10.3390/cells14211730.
18. Pazzaglia F, Lepri F, Brancato R. Age-related modifications of corneal sensitivity. *Ophthalmologica.* 2004;218(5):350-355. doi:10.1159/000078813.
19. Bonini S, Rama P, Olzi D, Lambiase A. Neurotrophic keratitis. *Eye (Lond).* 2003;17(8):989-995. doi:10.1038/sj.eye.6700616.