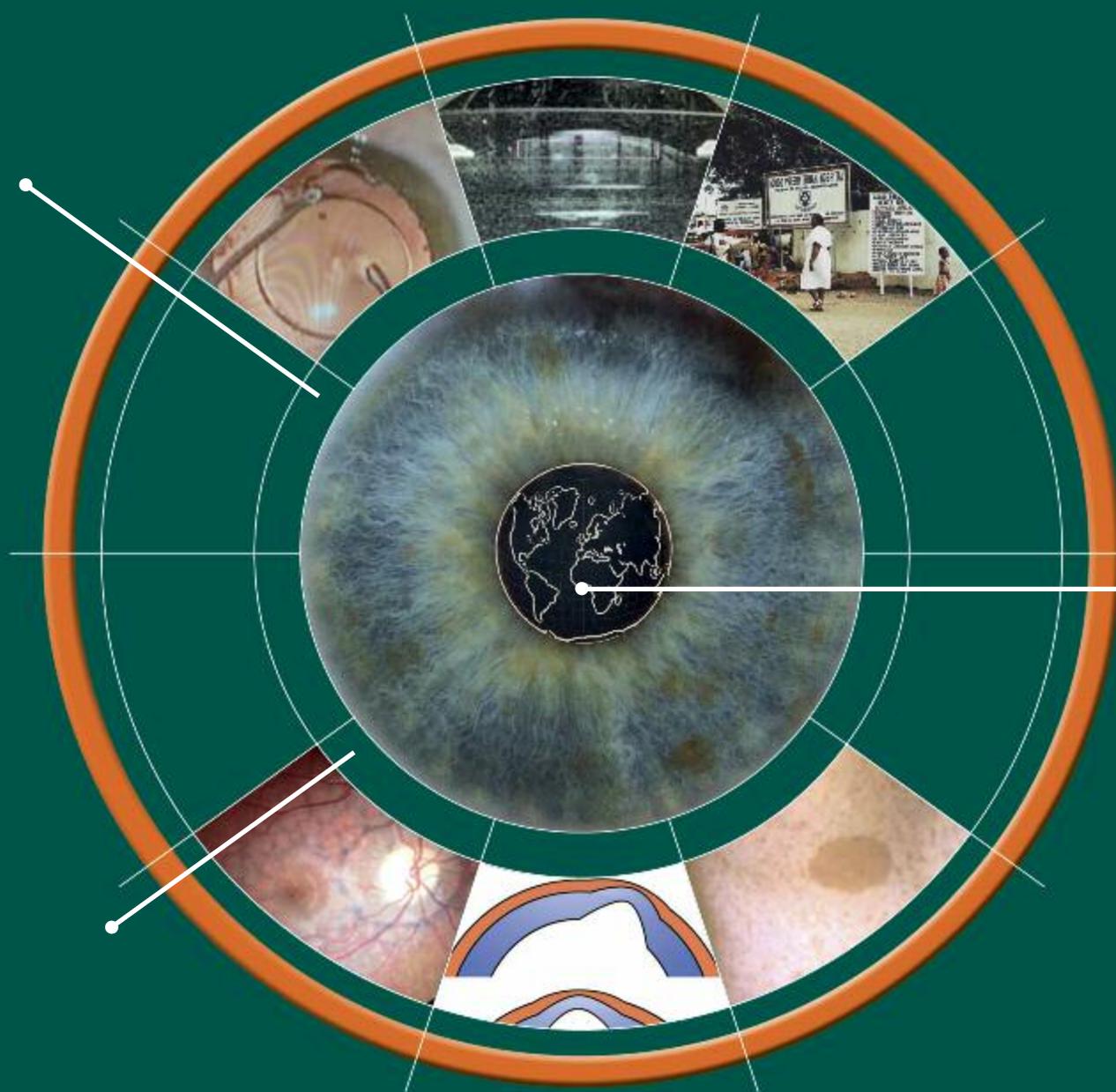


oftalmologia *domani*

Anno VII - N. 2 - Maggio/Agosto 2016

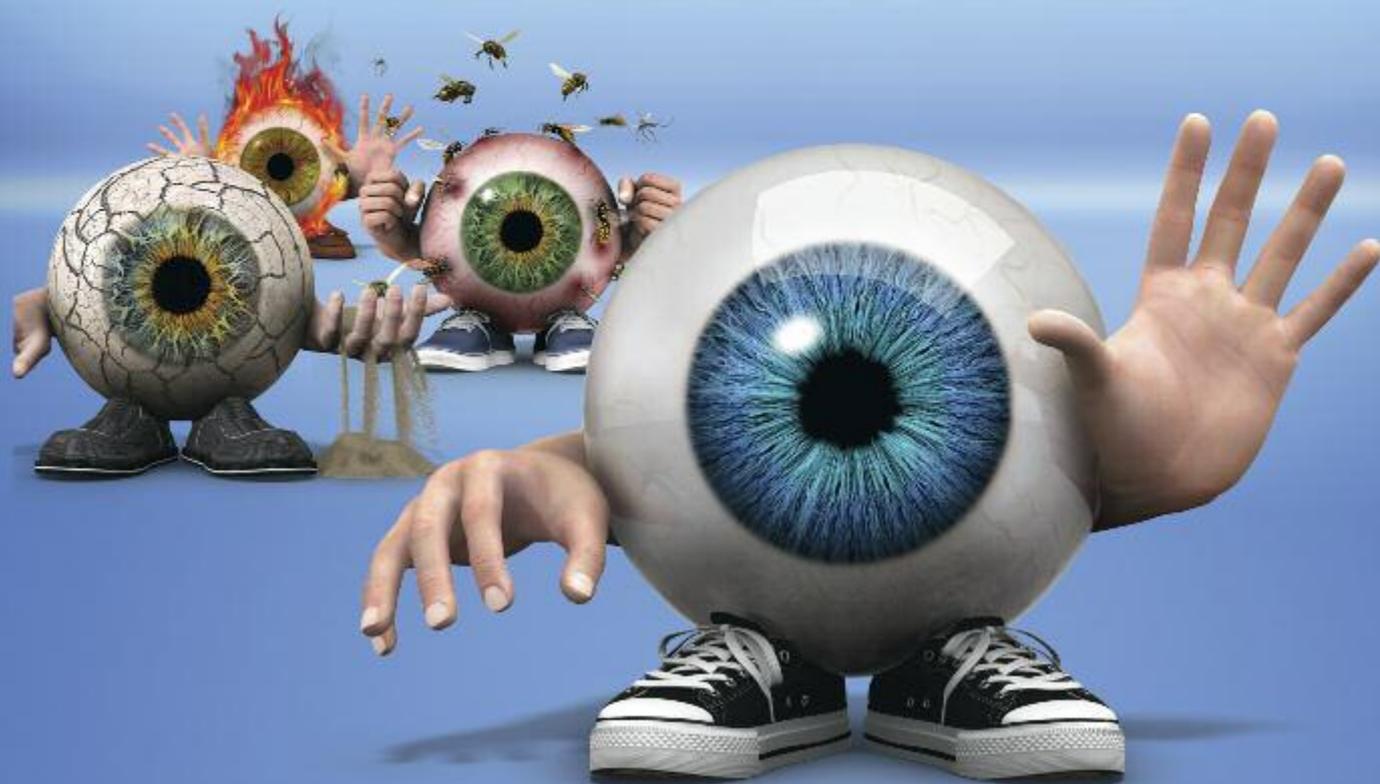
rivista quadrimestrale di Oftalmologia

Femtolaser *Teleoftalmologia*
Cheratocono Hi-Tech *Modellistica matematica*
Neurofibromatosi *Distrofia maculare di Sjögren*



coming soon: www.oftalmologiadomani.it

ADDIO OCCHIO SECCO, BENVENUTO OPTIVE®



optive®
FAMILY

Il trattamento completo per tutti i pazienti con occhio secco⁽¹⁻⁹⁾



IT/OPTY0366/16 - Sono dispositivi medici CE - Materiale ad esclusivo uso del medico

1. Simmons P et al. Clin Ophthalmol 2015; 15(9): 665-75.

2. Simmons P et al. T FOS, Taormina, Sicily 2013.

3. Chan W et al. Irvine, USA July 2014.

4. Hall J et al. Optom Vis Sci 2011; 98(7): 872-880.

5. Allergan OPTIVE FUSION® Foglio Illustrativo.

6. Allergan Optive Fusion UD® Foglio Illustrativo.

7. Allergan Optive Gel Gocce Foglio Illustrativo.

8. Allergan Optive Plus Foglio Illustrativo.

9. Allergan Optive Plus UD Foglio Illustrativo.

 Allergan

s o m m a r i o

COSA TROVERETE IN QUESTO NUMERO	P. 4
EDITORIALE	P. 5
Tele Oftalmologia <i>di Costantino Bianchi</i>	
LASERTERAPIA	P. 7
Laser a femtosecondi nella cataratta congenita: una nuova tecnica più sicura ed efficace <i>di P. Bordin, G. Vizzari</i>	
GLAUCOMA	P. 11
Il parere di un esperto di glaucoma <i>di Daniela Lombardo</i>	
CHERATOCONO	P. 17
Diagnosi Hi-Tech del cheratocono: il ruolo dell'epitelio corneale <i>di Amedeo Lucente</i>	
DISFUNZIONE LACRIMALE	P. 27
Coprire le necessità di protezione prolungata e di qualità visiva nei pazienti con disfunzione lacrimale <i>di Maurizio Rolando</i>	
GLAUCOMA AD ANGOLO APERTO	P. 31
La modellistica matematica può suggerire nuovi approcci terapeutici per la cura del glaucoma ad angolo aperto <i>di Giovanna Guidoboni, Riccardo Sacco</i>	
NUOVI MEDIA	P. 35
Teleoftalmologia Made In Italy: IGOR® il Prontoculista <i>di Giordano Fanton, Elisa Buschini, Lorenzo Galli</i>	
MALATTIA DI SJÖGREN	P. 39
Distrofia maculare reticolare di Sjögren: case report <i>di Pierpaolo Patteri, Pierangelo Pintore, Chiara Contini</i>	
NEUROFIBROMATOSI	P. 45
Aspetti visuo-percettivi nel paziente adulto affetto da neurofibromatosi di tipo 1 <i>di C. Santoro, G. Pignata, C. Cavallini, A. Sbrollini</i>	
QUI AFRICA	P. 48
Progetto di formazione in chirurgia FACO nell'Africa sub-sahariana <i>di Paolo Angeletti</i>	

oftalmologia**domani**

*Rivista quadrimestrale
di oftalmologia
Anno VII - n. 2
maggio/agosto 2016*

**Direttore
Responsabile:**
Costantino Bianchi

Fondatori:
Costantino Bianchi
Antonio Rapisarda

**Redazione
Scientifica:**
Romeo Altafini
Paolo Angeletti
Costantino Bianchi
Aldo Caporossi
Odile Correnti
Emilia Gallo
Amedeo Lucente
Antonio Rapisarda

redazione@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

Iscrizione n. 68
del 15.02.2010
presso il Tribunale
di Milano

Edizione e stampa:
Laserpolver
Via Kramer, 17/19
20129 Milano

*Finito di stampare
nel mese di agosto 2016*

Cosa troverete in questo numero

L'Editoriale di questo numero... non c'è (o quasi). La rivista prende sempre più piede e abbiamo difficoltà a restare nelle tradizionali 48 pagine (più 4 copertine). Stiamo valutando se fare il salto a 64 pagine; per intanto, ho deciso di sacrificare il numero di pagine dedicato all'editoriale.

Il numero è aperto da una proposta estremamente innovativa di Paolo Bordin, che illustra una nuova tecnica più sicura ed efficace di capsulotomia posteriore nella cataratta congenita con Laser a femtosecondi. Tecnica elegantissima, ultramoderna, affascinante, e ringraziamo Paolo per aver scelto la nostra rivista per presentarla in Italia.

Lo segue Daniela Lombardo, che continuando una serie di articoli sulla gestione pratica del glaucoma, ci propone una summa dei punti chiave che il non glaucomatologo deve avere ben presenti quando affronta questa patologia.

Amedeo Lucente sta metodicamente "setacciando" tutte le tecnologie Hi-Tech applicate all'Oftalmologia. Questa volta tocca al cheratocono e al ruolo svolto dell'epitelio corneale in questa patologia. I risvolti pratici del lavoro di ricerca di Amedeo sono di grande rilievo non solo speculativo ma anche pratico e in tempi brevi anche l'oculista sul territorio potrà trarre giovamento da questi passi avanti nella ricerca.

Riuscire ad armonizzare le necessità di protezione prolungata con la conservazione di una buona qualità visiva nei pazienti con disfunzione lacrimale pone sempre non pochi problemi a noi tutti. Maurizio Rolando, indiscussa autorità mondiale in questa patologia, ci spiega come è possibile sbrogliare la matassa, a tutto beneficio del paziente.

Come promesso nel numero precedente, continua la collaborazione scientifica con il Politecnico di Milano. Questa volta il loro contributo è dedicato alla possibilità di applicare una modellistica matematica alla terapia del glaucoma cronico semplice, con lo scopo di prendere in considerazione non solo la pressione oculare come fattore di danno al nervo ottico.

Il numero continua poi con un argomento non molto presente all'attenzione dei nostri colleghi - mentre invece sta avendo enorme diffusione negli USA -, la Tele-

oftalmologia, e su una sua (per il momento) "elementare" applicazione pratica. Giordano Fanton ci descrive scopi e funzionamento del Progetto IGOR, e sono sicuro che non pochi dei nostri lettori avranno da dire la loro in merito. Lo scopo di questa rivista è quello di essere una palestra di opinioni, pertanto ogni commento è benvenuto.

PierPaolo Patteri ci propone poi un elegante case report su un caso di Distrofia maculare reticolare di Sjögren. Non sono casi rarissimi, ma spesso nella fretta della routine passano inosservati e non documentati. E' merito dei colleghi di Alghero aver riportato la loro attenzione su questo particolare quadro clinico, con una iconografia esemplare e di alta utilità nella pratica di tutti i giorni. Il Servizio di Neuro-Oftalmologia della Clinica Oculistica di Torino, per mano della D.ssa Santoro, a sua volta richiama la nostra attenzione su un problema non sempre ben presente, e cioè quali sono gli aspetti funzionali che è necessario indagare nei pazienti affetti da neurofibromatosi, e più in generale da facomatosi. L'articolo riporta un dato nuovo, e cioè che i soggetti con Neurofibromatosi lamentano alterazioni nelle abilità visuo-percettive, ma non in quelle visuo-spaziali. Attenzione quindi a non disperdere attenzione e risorse in test inutili, è un principio basilare della managed care.

Il numero si chiude con una specie di "rendiconto" sul progetto di formazione in chirurgia FACO nell'Africa sub-sahariana, a cura di Paolo Angeletti. Dopo aver trattato in due precedenti articoli altri punti critici, questa volta Paolo si sofferma su un ulteriore strettissimo collo di bottiglia delle missioni umanitarie in Paesi sottosviluppati: e cioè il follow-up ed il consolidamento di quanto gli operatori locali sono riusciti ad apprendere. Paolo, e per bocca sua Roberto Ravera, ricordano a quanto di noi volessero "Imbarcarsi" in queste imprese quali sono i "must" da non dimenticare.



Tele Oftalmologia

Stando alle discussioni e agli scambi di opinione, sia pubblici che privati, che ho con tanti bravissimi colleghi, il livello della nostra Oftalmologia è ormai al top di gamma e nulla ha da invidiare a quello di altre Nazioni. Se restano degli scollamenti, questi sono ormai marginali e quasi tutti dovuti a remore legislative e normative (vedi il caso delle lenti premium) e non a incapacità tecnica o arretratezza scientifica dei nostri colleghi.

Non ho difficoltà ad ammettere che anch'io mi stavo un poco "addormentando sugli allori", però mi è bastato leggere l'articolo sulla Tele Oftalmologia (TO) di Fanton e Galli, che pubblico su questo numero, perché il cervellino mi cominciasse a frullare. Cosa si sta facendo nell'ambito della Tele Oftalmologia (TO) in Europa? Poco o nulla. Cosa si sta facendo in Italia? Da anni il buon Claudio Azzolini si sta dannando per far decollare questo innovativo aspetto della specialità, ma i risultati sono da definire molto deludenti. Tanto deludenti che viene da dire: "Ma ne valeva proprio la pena?". Per scoprirlo andiamo a vedere cosa stanno combinando dall'altra parte dell'Oceano.

Ci sono alcune branche in cui la Tele Medicina (TM) ormai è diffusissima, cito tra le altre Radiologia, Cardiologia, Neurologia. Secondo spunto di riflessione: la TM sta dilagando non solo, e verrebbe da dire non tanto, all'interno dell'ambito delle specialità, quanto verso l'esterno e sta diventando un ponte sempre più solido, largo e affollato tra Medicina, Informatica e popolazione in generale, in gergo informatico i final user.

Per quanto riguarda la TO, negli Stati Uniti ha avuto un grosso impulso a causa dell'impegno di quel Paese su molti fronti di guerra e guerriglia, con conseguente strascico di ferite e malattie oculari "strane", che avrebbero richiesto una smisurata moltiplicazione di esperti presenti in loco. Fu giocoforza trovare un sistema per cui un medico non specialista o un parasanitario addestrato "colloquiasse" mediante immagini con un super-esperto che magari stava in quel momento dall'altra parte del mondo. Da questa necessità nacque nell'ambito dell'Esercito Statunitense un programma di tele consultazione oculare.

Scopo principale di questo editoriale non è quello di entrare nei particolari di quali possono essere le applicazioni utili della TO. Ricordo solo rapidissimamente che i risultati più positivi sono stati riferiti nella diagnosi e nel follow up della ROP, nello screening della retinopatia diabetica (le possibilità offerte dalla TO hanno spinto a lanciare un programma nazionale di prevenzione negli Stati Uniti) e in generale nello screening di patologie della retina e del nervo ottico. Inoltre, e sembra pleonastico ricordarlo, grandi speranze vengono riposte sulla TO per consentire un rapido ed efficiente sviluppo delle cure oculari nei Paesi in via di sviluppo. Ma in Oftalmologia forse si fa prima a dire quali sono le patologie nelle quali la Tele Oftalmologia NON troverebbe utile applicazione.

Lo scopo principale che mi sono prefisso con queste notazioni è soprattutto quello di aprire una discussione sui pro e i contro che lo sviluppo di questa sottospecialità della Oftalmologia potrebbe avere. Infatti, se tante e abbaglianti sono le luci di questa applicazione dell'informatica alla medicina, altrettanto cupe e un poco inquietanti sono le ombre che su di essa aleggiano.

Mi limito qui ad elencarle brevemente, ripromettendo di ritornarci se la cosa interessa ai lettori. I "buchi neri" della Tele Medicina in generale, e di conseguenza



di Costantino
Bianchi

della TO, vale a dire i problemi non risolti riguardano: la tutela della privacy dei pazienti; l'uso fraudolento dei dati da parte di chi tecnicamente fornisce il supporto informatico al servizio (non è una quisquilia, molti ospedali italiani lamentano tentativi di intrusione informatica nei loro database. Evidentemente la cosa può rendere, e assai); chi ha titolo e quale abilitazione è necessaria per fornire il servizio; chi fa cosa, nel senso quali sono i rispettivi ruoli degli specialisti e dei non specialisti coinvolti nella gestione del paziente; chi e quanto paga (solo il paziente/le assicurazioni? Compartecipazione tra SSN e paziente? Tutto il SSN?).

Altri aspetti da definire riguardano principalmente l'aspetto etico dell'uso della TM. Quali sono i limiti di autonomia del professionista che fornisce la sua consulenza? E quali quelli del "terminale stupido" che raccoglie i dati e li invia? Serve un consenso informato per attivare il servizio e, se sì, come deve essere formulato? Un problema etico enorme è poi la possibilità di accedere al servizio e la soluzione di problemi posti dal cosiddetto "digital divide": è facilmente intuibile che chi risiede in grandi città avrà in accesso molto più facile al servizio di chi risiede in un paesino, e che la possibilità di utilizzare reti veloci e bande larghe creerà subito un gap sul livello di qualità del servizio stesso (chi ha connessioni instabili e lente potrà inviare solo immagini di cattiva qualità). Uno sbocco quasi scontato della TO sarà il teleconsulto, in quanto è ovvio che chi riceve l'immagine spesso chiederà in real time dati aggiuntivi (p.e. "Ma quanto vede il paziente?") e chi manda l'immagine vorrà avere hic et nunc una risposta almeno indicativa. Altro macigno sulla strada della TO è la de-professionalizzazione, nel senso che chi fa un referto si comporti come un automa o un computer e venga a mancare quell'indispensabile "empatia" medico-paziente che è fondamento di ogni possibilità di successo della terapia. Dalla parte del paziente, una prestazione a "ping-pong", che si chiude in qualche giorno o qualche ora, potrebbe toglierle credibilità e affidabilità (un poco come i campioncini gratuiti dei farmaci, che è stato dimostrato "funzionano" meno di quelli che si pagano); dalla parte del medico, potrebbe venire meno la necessaria "vis pugnandi" che lo pungola a cercare di risolvere i problemi del paziente (tanto, chi lo conosce?).

Ho lasciato per ultimo il piramidale problema del "chi rompe, paga", cioè della responsabilità medico-legale della TO. Non vi è dubbio che, se già con la medicina tradizionale la Magistratura ha fatto ampio sfoggio di "giustizia creativa", nella foresta inesplorata della TO ne vedremo di tutti i colori. Non voglio "giocare al giudice", ma, sulla base di quanto abbiamo visto sinora, tutti coloro che prenderanno parte alla procedura, chi più e chi meno, riceveranno la loro "caratura" di colpa (leggi avviso di garanzia) e nessuno riuscirà a chiamarsi fuori.

E questo probabilmente potrà essere l'inciampo fatale sul quale la Tele Oftalmologia andrebbe ad arenarsi. Per chi vede il bicchiere mezzo pieno, può essere di conforto citare Bill Gates: "Never before in history has innovation offered promise of so much to so many in so short a time." Per chi invece vede il bicchiere mezzo vuoto, ecco pronto C.P. Snow: "Technology is a queer thing. It brings you great gifts with one hand, and it stabs you in the back with the other."

Laser a femtosecondi nella cataratta congenita: una nuova tecnica più sicura ed efficace

di P. Bordin, G. Vizzari

U.O.C. di Oculistica ULSS 21 Legnago (VR)

Obiettivo

lo scopo di questo lavoro è descrivere una nuova tecnica per l'intervento della cataratta congenita in modo più sicuro e standardizzabile con l'utilizzo del laser a femtosecondi (FLACS) per eseguire la capsulotomia anteriore e posteriore [1,2,3].

Materiali e Metodi

Sono stati operati 5 occhi affetti da cataratta congenita. In 2 occhi era presente anche un cheratocono in Sindrome di Down. I dati per eseguire il calcolo della lente intra-oculare sono stati ottenuti con IOL Master (Carl Zeiss AG, Feldbach, Svizzera), Topografo CSO (Firenze, Italia) e biometro ad ultrasuoni BIO - METER AL 100 TOMEY (Nagoya, Giappone). Il femtolaser utilizzato è stato il VICTUS (Technolas Bausch & Lomb, Monaco, Germania). In 2 pazienti l'intervento è stato eseguito bilateralmente nella stessa seduta operatoria. Le lenti intraoculari (IOL) impiantate sono state: in 3 occhi (2 pazienti) una trifocale PhysIOL POD F (Liegi, Belgio), in 2 occhi (1 paziente) una lente monofocale al solco in quanto era presente anche un cheratocono. La terapia topica è iniziata a domicilio il giorno prima dell'intervento con l'antibiotico 4 volte al dì e il FANS 3 volte. Il giorno dell'intervento i pazienti sono stati ricoverati in Pediatria dove è stata eseguita una profilassi con cefuroxime I.v. (2.5 mg/kg) [4].

La terapia antibiotica topica è proseguita per 15 giorni dalla data dell'intervento mentre il FANS per 40 giorni. L'intervento è stato eseguito in anestesia generale. Il lettino del VICTUS è dotato di un ampio movimento rotazionale per cui, dopo il docking (Fig. 1), si è con-

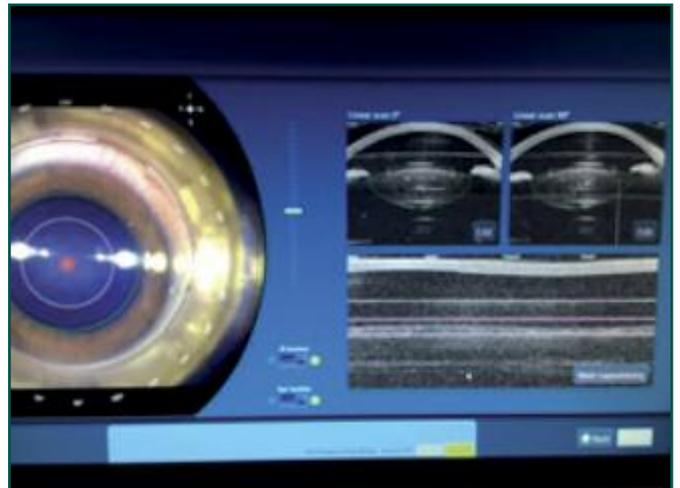


Fig. 1 - Primo docking

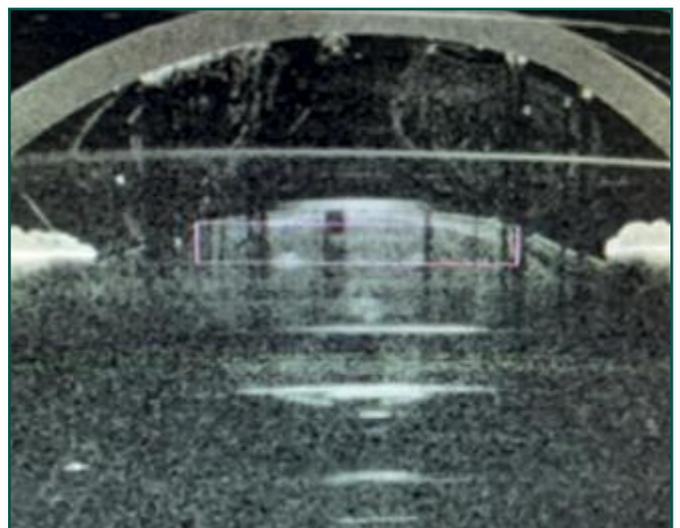


Fig. 2 - OCT real time della capsula anteriore



Fig. 3 - Capsulotomia anteriore

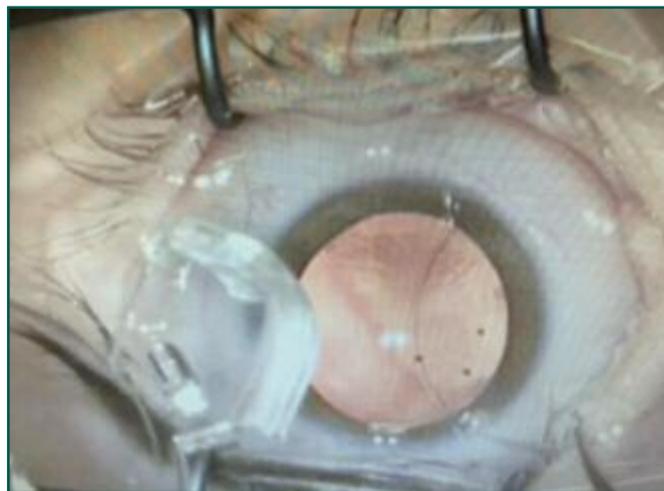


Fig. 4 - Impianto dell'anello intracapsulare

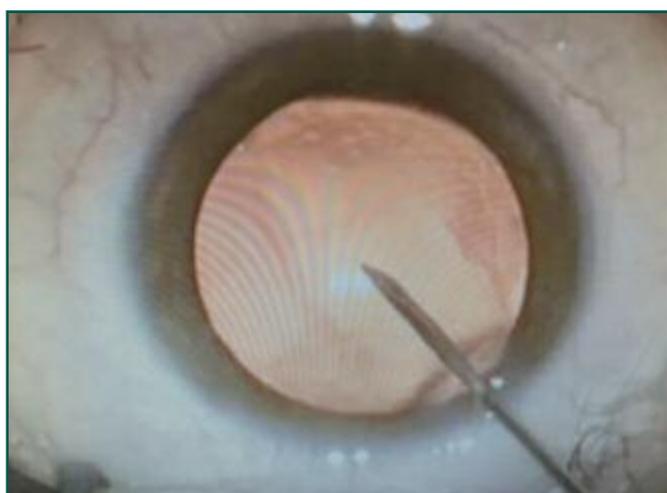


Fig. 5 - Foro al centro della capsula posteriore

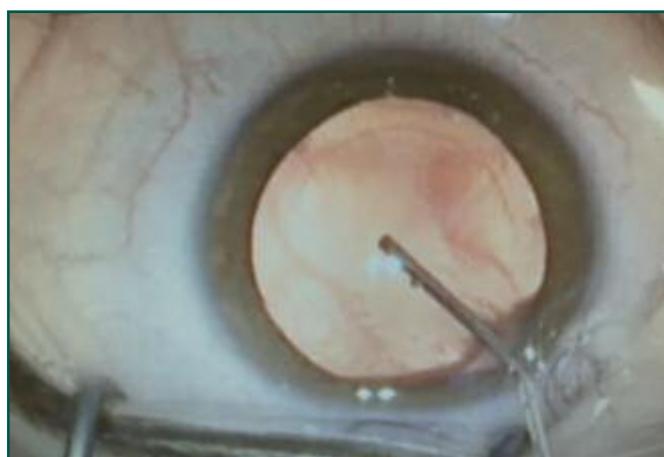


Fig. 6 - Iniezione viscoelastico dietro la capsula posteriore

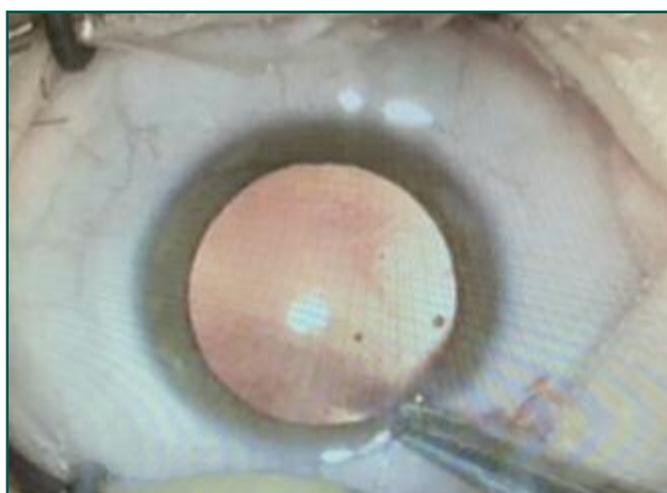


Fig. 7 - Chiusura della ferita corneale

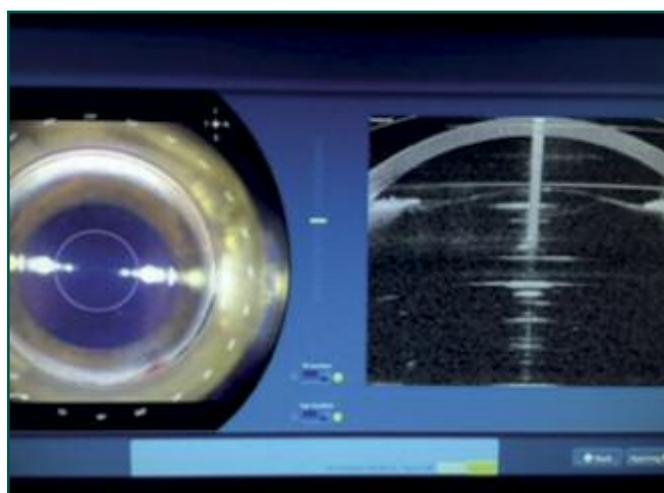


Fig. 8 - Secondo docking

tinuato l'intervento senza dover muovere il paziente. Questo consente di evitare i rischi di contaminazione infettiva dovuti a trasferimenti multipli durante l'intervento [5]. Il primo docking ha permesso di eseguire la capsulotomia anteriore programmata a 5 mm [6]

(Fig. 2); successivamente il lettino è stato ruotato sotto il microscopio e sono state eseguite le incisioni corneali per l'accesso in camera anteriore di 2.2 mm e 1 mm. Una sostanza viscoelastica (Healon GV) è stata iniettata in camera anteriore e si è proceduto all'asportazione

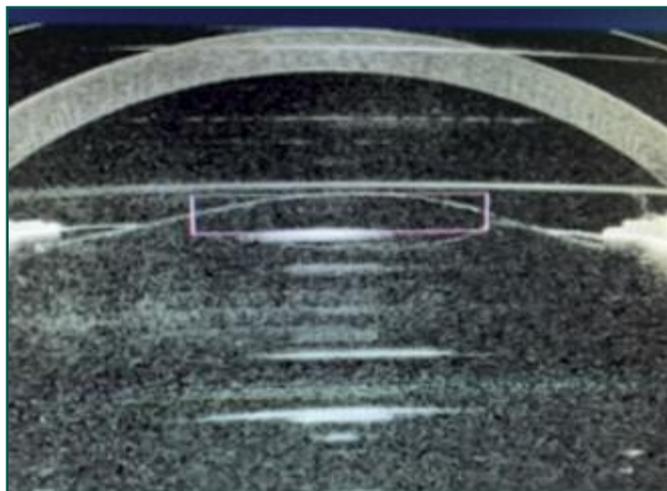


Fig. 9 - OCT real time della capsula posteriore



Fig. 10 - OCT real time della capsulotomia posteriore

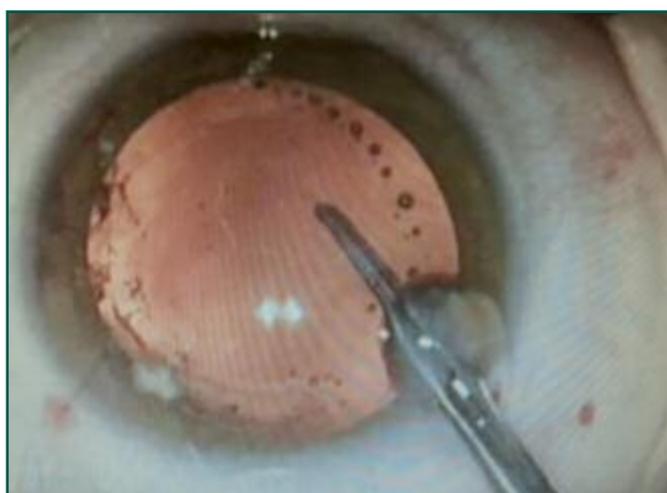


Fig. 11 - Rimozione della capsula posteriore

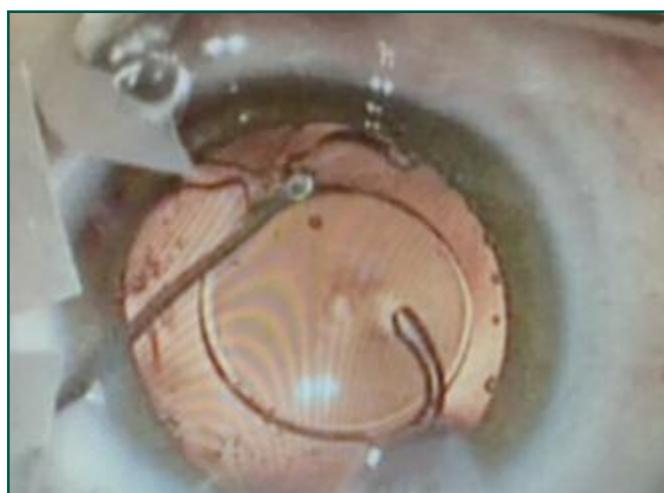


Fig. 12 - Impianto della lente



Fig. 13 - Fine intervento

della capsula anteriore sezionata e della cataratta (Fig. 3). Un anello tensionale capsulare è stato impiantato per impedire eventuali fimosi del sacco (Fig. 4) e, successivamente, è stato creato un foro al centro della capsula posteriore, utilizzando un ago da 27 G (Fig. 5) per

consentire l'iniezione di Healon GV tra la capsula posteriore e la ialoide (Fig. 6). In questo modo la capsula posteriore è stata spinta anteriormente assumendo la forma convessa della capsula anteriore.

Dopo la rimozione del viscoelastico dalla camera anteriore è stata chiusa l'incisione corneale con un punto in nylon 10-0 (Fig. 7). Il lettino è stato nuovamente ruotato sotto il femtolaser per eseguire il secondo docking (Fig. 8).

Mediante l'OCT real time di cui è dotato l'apparecchio è stato possibile visualizzare la nuova forma della capsula posteriore e la centratura della capsulotomia (programmata a 4.5 mm) all'interno della pregressa capsulotomia anteriore di 5 mm (Fig. 9 e 10).

Riportato il lettino operatorio sotto il microscopio, è stata rimossa la sutura e la parte sezionata della capsula posteriore (Fig. 11). Infine, è stata eseguita una vitrectomia meccanica per via anteriore ed è stato iniettato del viscoelastico adesivo all'interno del sacco capsulare residuo per consentire l'impianto della lente trifocale nel sacco (Fig. 12 e 13).

Risultati

I bambini con le lenti trifocali sono stati seguiti a distanza di 1, 5, 15, 30, 60, 150 giorni dall'intervento. La bambina con cheratocono si è presentata fino al quarto controllo e non presentava complicanze.

Ad ogni visita è stato eseguito un esame completo dell'occhio e dal terzo controllo in avanti anche una visita ortottica.

Non sono stati riscontrati segni d'infiammazione, la pressione intraoculare, misurata con il tonometro di Perkins, è sempre stata nei valori normali. Le lenti intraoculari sono sempre risultate centrate.

Nel bambino con cataratta bilaterale si è passati da 1-2/10 con -8 sf in OD e 1/20 con -8 sf in OS, a visus naturale OD 8/10, OS 1-2/10; da visus per vicino non quantificabile a 3° carattere p.v.; da esotropia OS a esotropia alterna.

La bambina con cataratta monolaterale è passata da 1-2/10 non migliorabili e 6° carattere p.v. a 8/10 naturali e 1°-2° carattere p.v.; il visus nell'occhio adelfo è di 10/10 naturali.

Conclusioni

E' la prima volta in assoluto che questa tecnica viene eseguita. L'utilizzo del femtolaser per eseguire la capsulotomia anteriore e posteriore si è dimostrata una tecnica più sicura rispetto alla capsuloressi manuale.

Infatti consente di ottenere un foro nella capsula anteriore e posteriore del cristallino del diametro pre-operatorio previsto per il tipo di lente che vogliamo impiantare. La capsulotomia è eseguita con un taglio diretto senza trazione sul tessuto, pertanto non è influenzata dall'elasticità della capsula e/o dalla tensione zonulare sul cristallino; pertanto non si possono verificare fughe o modifiche del diametro della ressi. L'utilizzo del femtolaser Victus dotato di OCT real time, soft docking e lettino girevole consente di operare le cataratte congenite dei bambini in condizioni di massima sicurezza.

L'intervento diventa standardizzabile, prevedibile e ripetibile. Si può impiantare la lente intraoculare programmata e questo consente di dare ai piccoli pazienti una qualità di vita elevata. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Bordin P, Vizzari G. A new surgical technique in congenital cataract with femtosecond laser. *Journal of Ophthalmology & visual Neurosciences*, volume 1, Issue 1. 002, 2016
2. Dick HB, Schultz T. Femtosecond laser-assisted cataract surgery in infants. *J Cataract Refract Surg*. 2013 May;39(5):665-8.
3. Lloyd I C, Ashworth J, Biswas S and Abadi RV. Advances in the management of congenital and infantile cataract. *Eye* (2007) 21, 1301-1309.
4. Anagha Medsinghe and Ken K Nischal. Pediatric cataract: challenges and future directions. *Clin Ophthalmol*. 2015; 9: 77-90. Published online 2015 Jan 7.
5. S Trikha, A M J Turnbull, R J Morris, D F Anderson, and P Hossain. The journey to femtosecond laser-assisted cataract surgery: new beginnings or a false dawn? *Eye (Lond)*. 2013 Apr; 27(4): 461-473.
6. Dick HB, Schelenz D, Schultz T. Femtosecond laser-assisted pediatric cataract surgery: Bochum formula. *J Cataract Refract Surg*. 2015 Apr;41(4):821-6.

Il parere di un esperto di glaucoma

di Daniela Lombardo

Dirigente medico responsabile ambulatorio del glaucoma Arnas Garibaldi - Nesima Catania

Il glaucoma può essere definito, “un’otticopatologia anteriore cronica e progressiva”, caratterizzata da un danno a carico del nervo ottico e delle fibre nervose retiniche, con conseguente deficit del campo visivo (Fig. 1).

Malattia di altissimo interesse sociale, rappresenta la seconda causa di cecità nel mondo occidentale. (1,4) Il glaucoma è una patologia multifattoriale, il cui principale fattore di rischio è rappresentato dall’aumento della pressione intraoculare (IOP). (2,10)

Le linee guida edite dall’EGS nel 2014 (European Glaucoma Society) guidano, in maniera chiara, l’oftalmologo al raggiungimento di un solo obiettivo: “Preservare la qualità visiva dei nostri pazienti glaucomatosi ad un costo sostenibile”.

Vi ricordo che il mantenimento della funzione visiva è garantito dalla riduzione della pressione intraoculare ed in conseguenza dalla velocità di progressione della malattia glaucomatosa.

Il primo approccio terapeutico a questa malattia è certamente farmacologico, ed è basato sulla utilizzazione di principi attivi ipotonizzanti.

Tali farmaci, oltre a tale azione devono possedere le seguenti caratteristiche:

- 1) raggiungimento della IOP “target”;
- 2) efficacia costante nel tempo;
- 3) elevata tollerabilità locale e sistemica;
- 4) efficacia massima con il minimo numero di somministrazioni quotidiane.

Le linee guida Europee consigliano, inoltre, di iniziare la terapia ipotonizzante del glaucoma utilizzando un solo principio attivo.

Nel caso in cui il farmaco sia efficace (nel raggiungere la IOP target) e ben tollerato, bisogna proseguire con la medesima terapia.

Viceversa, se il farmaco risulta inefficace e/o non tollerato, questo andrà sostituito con un altro principio attivo.

Se anche quest’ultimo dovesse fallire, nel raggiungere



Fig. 1



Fig. 2

la pressione “target”, è opportuno utilizzare due principi attivi, associati nello stesso flacone.

Se anche quest’associazione dovesse fallire il suo obiettivo, si passerà ad altre opzioni terapeutiche (parachirurgia o chirurgia) (Fig. 2).

Due le categorie di farmaci ipotonizzanti a nostra disposizione:

- 1) farmaci ipotonizzanti che riducono la produzione di umor acqueo (b-bloccanti, CAI, a2agonisti);
- 2) farmaci ipotonizzanti che aumentano il deflusso uveosclerale (analoghi delle prostaglandine e prostamidi) (Fig. 3).

Anche la scelta del farmaco da utilizzare dipende dalla

Farmaci ipotonizzanti topici

- Parasimpaticomimetici (colinergici)
- Antagonisti adrenergici (β -bloccanti)
- Agonisti adrenergici (non selettivi, α_2 selettivi)
- Inibitori dell'anidra carbonica
- Analoghi delle prostaglandine



↑ Deflusso umore acqueo

↓ Produzione umore acqueo

Monoterapia

Combinazione fissa

Associazione

European Glaucoma Society, 14

Fig. 3

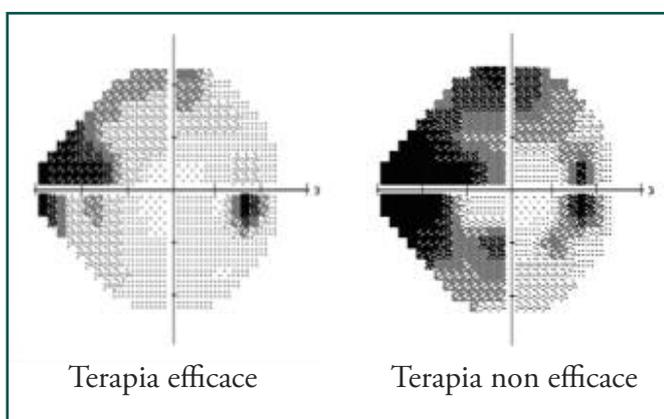


Fig. 4



Fig. 5

IOP “target” che abbiamo programmato per il nostro paziente.
 La eventuale progressione del danno perimetrico dipenderà, infatti, dalla efficacia della terapia ipotonizzante (Fig. 4).

Esiste uno stretto legame tra efficacia del farmaco, velocità di progressione della malattia e conseguente variazione della qualità di vita del paziente (QoL). (14)
 La qualità di vita non viene misurata nella pratica clinica, poiché subisce cambiamenti quantificabili solo negli stadi terminali della malattia.
 Per cui, alla riduzione della sensibilità binoculare del campo visivo, corrisponde un peggioramento della qualità di vita (QoL) del nostro paziente glaucomatoso (14).

Obiettivo pressorio

Questo dovrà essere tanto più basso quanto il danno sia avanzato, l'aspettativa di vita lunga, la pressione iniziale alla quale si è verificato il danno basso e la progressione del danno rapida (Fig. 5).

Sempre le ultime linee guida Europee identificano gli analoghi delle prostaglandine (PG) come i farmaci topici più efficaci nel ridurre la IOP, grazie al loro meccanismo d'azione, ed alla capacità di associazione con tutti gli altri principi attivi ipotonizzanti.(5)

Numerosi studi clinici di metanalisi hanno evidenziato i vantaggi in termini di efficacia e persistenza clinica delle PG, ed in modo specifico del travoprost, (3,5,6) rispetto alle altre categorie di farmaci.

Ben tollerate anche da un punto di vista sistemico, le prostaglandine sono prive di effetti collaterali statisticamente significativi. (5)

La letteratura ci ricorda però che, un paziente su sei, in cura con le prostaglandine per uso topico, presenta una forma importante di malattia della superficie oculare (OSD), provocata oltre che dalla terapia prolungata anche dalla presenza dei conservanti (vedi il BAK) (7,8,9)
 Per tale motivo, Alcon, ha sostituito, nei propri colliri a base di prostaglandine, il benzalconio-cloruro (bak) con il polyquad (polyquaternium-1) ottenendo così una formulazione più rispettosa della superficie oculare a parità di efficacia ipotonizzante. (11,13)

Tale sostituzione, riducendo il rischio dell'instaurarsi di una malattia della superficie oculare determina il miglioramento dell'aderenza e della persistenza alla terapia da parte del paziente glaucomatoso, migliorando l'efficacia terapeutica delle prostaglandine. (3, 13)

Il Travoprost (12,13) grazie alla presenza del polyquad, oltre ad un ottimo effetto ipotonizzante, consente:

- 1) un buon controllo del possibile danno a carico delle fibre nervose retiniche e papillari;
- 2) la riduzione della velocità di progressione della malattia;
- 3) la riduzione del numero di instillazioni quotidiane necessarie al raggiungimento della “IOP target”;
- 4) una migliore gestione della superficie oculare.

Viene così raggiunto un altro importante obiettivo, quello di migliorare la qualità di vita dei pazienti glaucomatosi.

Ricordiamo inoltre che alle PG, associate al poliquad, possono e spesso devono essere associati farmaci antinfiammatori capaci di stabilizzare e proteggere ancor meglio la superficie oculare (Acido ialuronico-Palmitoiletanolamide-PEA).

Conclusioni

Il glaucoma rappresenta una patologia invalidante, seconda causa di cecità nel mondo.

- 1) Dobbiamo sempre tenere a mente che più la diagnosi sarà precoce maggiori saranno le possibilità di bloccare la progressione della malattia.
- 2) E' inoltre di fondamentale importanza informare il

paziente della gravità della patologia, della sua possibile evoluzione, dell'importanza dell'esecuzione di una terapia corretta nel rispetto della patologia e degli orari di somministrazione e della necessità di una pedissequa osservanza del calendario dei controlli. Sottolineare, sino alla noia, che una collaborazione attenta (compliance) migliorerà nettamente la prognosi della malattia.

- 3) E in ultimo, ma non per ultimo, è importante prediligere molecole efficaci che assicurino il raggiungimento rapido della IOP target da noi stabilita per ciascun paziente glaucomatoso, prive di conservanti o meglio ancora che possiedano quel "quid" che protegga la superficie oculare dai fastidi che le instillazioni prolungate di PG possono provocare (vedi il Poliquad contenuto nel Travatan e Duotrav). ■

MP304.11.15

Depositato in AIFA 10 novembre 2015

BIBLIOGRAFIA

- 1) Prevalence of predictors of open-angle glaucoma: results from the visual impairment project. Weih LM, Nanjan M, McCarty CA, Taylor HR. *Ophthalmology* 2001
- 2) Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. Le A, Mukesh BN, McCarty CA, Taylor HR. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003
- 3) Persistence and Adherence with topical glaucoma therapy. Beth L. et al *AJO*, 2005
- 4) Incident open-angle glaucoma and intraocular pressure. Nemesure B, Honkanen R, Hennis A, et al. *Ophthalmology* 2007
- 5) Efficacy and tollerabilità of prostaglandin analogs: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Aptel F, Cucherat M, Denis P. *J Glaucoma* 2008
- 6) Meta-analysis of 24 hours intraocular pressure studies evaluating the efficacy of glaucoma medicines. William C., et al. *Ophthalmology*, 2008
- 7) Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. Eamon W. Et al *J Glaucoma*, 2008
- 8) Prevalence of ocular surface complaints in patients with glaucoma using topical intraocular pressure-lowering medications. Fechetener et al. *Cornea*, 2010
- 9) Ocular surface disease and quality of life in patients with glaucoma. Simon E. et al *Am J Ophthalmology*, 2012
- 10) New trends in glaucoma risk, diagnosis & management. Thomas kersei, Colin I. Clement, Phillip Bloom and M. Francesco Cordeiro. *Indian J Med Res.* 2013 April.
- 11) Fixed-combination intraocular pressure-lowering therapy for glaucoma and ocular hypertension: advantages in clinical practice. Gabor H. et al *HTLM*, 2014
- 12) The diurnal and nocturnal effect of travoprost with sofzia on intraocular pressure and ocular perfusion pressure. Leonard K. Et al. *AJO*, 2014
- 13) Polyquaternium1-preserved travoprost 0.003% or benzalkonium chloride-preserved travoprost 0.004% for glaucoma and ocular hypertension. James H. Peace et al *AJO*, 2015
- 14) Frequency doubling technology perimetry and changes in quality of life of glaucoma patients, a longitudinal study. Medeiros et al. *Am J Ophthalmology*, 2015

IL POTERE DI PRESERVARE LA VISTA

DUOTRAV[®]
40 microgrammi/mL + 5 mg/mL, collirio, soluzione (travoprost/timololo)



Scegli **DuoTrav**[®] quando è
richiesta un'efficacia aggiuntiva

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE. DuoTrav 40 microgrammi/mL + 5 mg/mL, collirio, soluzione. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Ogni mL di soluzione contiene 40 microgrammi di travoprost e 5 mg di timololo (come timolo marcato). Eccipienti (e) con effetti noti. Ogni mL di soluzione contiene 10 microgrammi di polyquatium-1 (POLYQUAD), 5 mg di glicole propilenico, 1 mg di olio di ricino poliossidrato idrogenato 40 (vedere paragrafo 4.4). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Collirio, soluzione (collirio). Soluzione trasparente, incolore. **4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1 Indicazioni terapeutiche.** DuoTrav è indicato negli adulti per la riduzione della pressione intraoculare (PIO) in pazienti con glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare che rispondono insufficientemente ai beta-bloccanti topici o agli analoghi delle prostaglandine (vedere paragrafo 5.1). **4.2 Posologia e metodo di somministrazione.** Posologia. Uso negli adulti, inclusa la popolazione anziana. Il dosaggio è di una goccia di DuoTrav nel sacco congiuntivale dell'occhio/occhi affetto/i una volta al giorno, al mattino o alla sera. Deve essere somministrato ogni giorno alla stessa ora. Se si salta una dose, proseguire il trattamento con la dose successiva come programmato. La dose non dovrà essere superiore ad una goccia al giorno per occhio/i affetto/i. Popolazioni speciali. Insufficienza epatica e renale. Non sono stati condotti studi sull'uso di DuoTrav o colliri contenenti 5 mg/ml di timololo in pazienti con insufficienza epatica o renale. Travoprost è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica da lieve a grave e in pazienti con insufficienza renale da lieve a grave (clearance della creatinina fino a 14 mL/min). Non è stata necessaria alcuna modifica del dosaggio in questi pazienti. È improbabile che il trattamento di pazienti con insufficienza epatica o renale richieda una modifica del dosaggio di DuoTrav (vedere paragrafo 5.2). **Popolazione pediatrica.** La sicurezza e l'efficacia di DuoTrav in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. **Modo di somministrazione.** Uso oftalmico. Il paziente deve rimuovere l'occlusore protettivo esterno immediatamente prima di utilizzare il prodotto. Per impedire la contaminazione della punta del flacone contagocce e della soluzione, porre attenzione a non toccare le palpebre, le aree circostanti o altre superfici con la punta del flacone. L'assorbimento sistemico viene ridotto occludendo il condotto naso lacrimale o abbassando la palpebra per 2 minuti. Questo può risultare in una riduzione degli effetti indesiderati sistemici ed in un aumento dell'attività locale (vedere paragrafo 4.4). Se si stanno utilizzando più farmaci oftalmici per uso topico, questi devono essere somministrati a distanza di almeno 5 minuti (vedere paragrafo 4.5). Quando DuoTrav viene usato in sostituzione di un altro medicinale oftalmico anti-glaucoma, si deve interrompere la somministrazione dell'altro medicinale e iniziare la terapia con DuoTrav il giorno successivo. Ai pazienti si deve comunicare di togliere le lenti a contatto morbide prima dell'applicazione di DuoTrav e di reinserirle 15 minuti dopo l'instillazione di DuoTrav (vedere paragrafo 4.4). **4.3 Controindicazioni.** Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, ipersensibilità ad altri beta-bloccanti. Malattia reattiva delle vie aeree, incluse asma bronchiale e un'anamnesi di asma bronchiale, pneumopatia ostruttiva cronica grave, bradicardia sinusale, sindrome del seno malato, incluso blocco seno-atriale, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado non controllato con pace-maker. Insufficienza cardiaca manifesta o shock cardiogeno. Rinite allergica grave e ipersensibilità bronchiale; distrofie corneali; ipersensibilità ad altri beta-bloccanti. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.** Effetti sistemici. Come altre sostanze oftalmiche per uso topico, travoprost e timololo vengono assorbiti per via sistemica. A causa della componente beta-adrenergica, timololo, si possono verificare gli stessi effetti indesiderati cardiovascolari, polmonari ed altre reazioni avverse osservate con i medicinali beta-bloccanti adrenergici sistemici. L'incidenza di ADR sistemiche dopo somministrazione oftalmica topica è inferiore rispetto alla somministrazione sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico vedere paragrafo 4.2. **Patologie Cardiache.** In pazienti con malattie cardiovascolari (per esempio cardiopatia coronarica, angina di Prinzmetal o insufficienza cardiaca) ed ipertensione, la terapia con i beta-bloccanti deve essere valutata criticamente e deve essere presa in considerazione la terapia con altri principi attivi. In pazienti con malattie cardiovascolari devono essere monitorati segni di peggioramento di tali malattie e reazioni avverse. A causa dell'effetto negativo sul tempo di conduzione, i beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela in pazienti con blocco cardiaco di primo grado. **Disturbi vascolari.** I pazienti con gravi alterazioni/disturbi circolatori periferici (per esempio gravi forme di malattia di Raynaud o di sindrome di Raynaud) devono essere trattati con cautela. **Patologie respiratorie.** Sono state riportate reazioni respiratorie, inclusa morte dovuta a broncospasmo in pazienti con asma, a seguito di somministrazione di alcuni beta-bloccanti oftalmici. In pazienti con malattia polmonare ostruttiva cronica da lieve a moderata DuoTrav deve essere usato con cautela e solo se il beneficio potenziale supera il rischio potenziale. **Ipotipocemia/diabete.** I beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela in pazienti soggetti ad ipoglicemia spontanea o in pazienti affetti da diabete labile, in quanto i beta-bloccanti possono mascherare i segni ed i sintomi di ipoglicemia acuta. **Debolezza muscolare.** È stato riportato che i medicinali beta-bloccanti adrenergici incrementano la debolezza muscolare consistente con alcuni sintomi miastenici (es. diplopia, ptosi e debolezza generalizzata). **Malattie corneali.** I beta-bloccanti oftalmici possono causare secchezza degli occhi. I pazienti con malattie corneali devono essere trattati con cautela. **Distacco di retina.** È stato riportato distacco di retina con somministrazioni di terapia acquosa di soppressione (per esempio timololo, acetazolamide) dopo procedure di filtrazione. **Altri agenti beta-bloccanti.** L'effetto sulla pressione intra-oculare o gli effetti sistemici noti dei beta-bloccanti possono essere potenziati quando il timololo viene somministrato a pazienti che ricevono già un medicinale beta-bloccante sistemico. La risposta di tali pazienti deve essere attentamente monitorata. L'uso topico di due agenti beta-bloccanti adrenergici non è raccomandato (v. paragrafo 4.5). **Anestesia chirurgica.** La preparazione oftalmologica beta-bloccanti possono bloccare gli effetti sistemici beta-agonisti per esempio dell'adrenalina. L'anestesiologo deve essere informato quando il paziente sta assumendo timololo. **Ipotipocismo.** I beta-bloccanti possono mascherare i segni del ipertipocismo. **Contatto cutaneo.** Le prostaglandine e gli analoghi delle prostaglandine sono sostanze biologicamente attive che potrebbero essere assorbite attraverso la pelle. Donne in stato di gravidanza o che intendano concepire devono adottare opportune precauzioni per evitare l'esposizione diretta al contenuto del flacone. In caso di accidentale contatto con una quantità abbondante contenuta nel flacone, sciacquare accuratamente ed immediatamente l'area esposta. **Reazioni anafilattiche.** Durante il trattamento con beta-bloccanti, i pazienti con un'anamnesi di atopia o di grave reazione anafilattica causata da allergeni di varia natura possono essere più reattivi al contatto ripetuto con tali allergeni e possono non rispondere alle dosi usate di adrenalina impiegate per il trattamento di reazioni anafilattiche. **Terapia concomitante.** Il timololo può interagire con altri farmaci (vedere paragrafo 4.5). Si sconsiglia l'uso topico di due prostaglandine. **Effetti oculari.** Travoprost può indurre un graduale cambiamento del colore dell'iride aumentando il numero di melanociti (granuli di pigmento) nei melanociti. Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere informati circa la possibilità di un cambiamento permanente del colore dell'iride. Il trattamento unilaterale può portare ad eterocromia permanente. Gli effetti a lungo termine sui melanociti e ulteriori conseguenze sono attualmente sconosciuti. Il cambio del colore dell'iride avviene lentamente e può non essere notato per mesi o anni. Il cambio di colorazione degli occhi è stato notato principalmente in pazienti con iridi di colore misto, es. blu-marrone, grigio-marrone, giallo-marrone e verde-marrone; è stato tuttavia osservato anche in pazienti con occhi marroni. Tipicamente, la colorazione marrone intorno alla pupilla si diffonde concentricamente verso la zona periferica degli occhi interessati, ma talora o parte dell'iride finisce per tendere al marrone. Non è stato osservato un ulteriore aumento della pigmentazione marrone dell'iride dopo la sospensione della terapia. Con gli analoghi delle prostaglandine sono state osservate modifiche periorbitali e della palpebra, incluso un aumento del solo palpebrale. In studi clinici controllati, è stata riportata una pigmentazione progressivamente più scura della pelle nella zona periorbitale e/o palpebrale in associazione all'uso di travoprost. Travoprost può indurre cambiamenti graduali nel ciglio del(lei) occhio(i) trattato(i). Tali cambiamenti sono stati osservati in circa metà dei pazienti durante gli studi clinici e comprendono: un aumento della lunghezza, dello spessore, della pigmentazione e/o del numero di ciglia. Il meccanismo delle variazioni a livello del ciglio e le loro conseguenze a lungo termine sono attualmente sconosciute. Studi nelle scimmie hanno dimostrato che travoprost determina un leggero allargamento della fessura palpebrale. Comunque, questo effetto non è stato osservato durante gli studi clinici ed è considerato specie specifico. Non c'è esperienza sull'uso di DuoTrav nelle infiammazioni oculari; né nei glaucomi neovascolari, da chiusura d'angolo, ad angolo stretto o congenito, e solo un'esperienza limitata nelle patologie oculari legate a disturbi del sistema immunitario, nel glaucoma ad angolo aperto in pazienti pseudofalchi e nel glaucoma pigmentario o pseudoesfoliativo. È stato riportato edema maculare durante il trattamento con analoghi delle prostaglandine F_{2α}. Si raccomanda cautela nell'utilizzo di DuoTrav in pazienti atopici, in pazienti pseudofalchi o con una lacerazione della capsula posteriore o con lenti in camera anteriore, o in pazienti a rischio conclamato per l'edema maculare cistico. In pazienti con fattori accertati di predisposizione al rischio di infezione ed in pazienti con infiammazione intraoculare attiva, DuoTrav può essere utilizzato con cautela. **Eccipienti.** DuoTrav contiene glicole propilenico che può causare irritazione cutanea. DuoTrav contiene olio di ricino poliossidrato idrogenato 40, che può causare reazioni cutanee. Istruire i pazienti di togliere le lenti a contatto prima dell'applicazione di DuoTrav e di attendere 15 minuti dall'instillazione della dose prima di inserire nuovamente le lenti a contatto (vedere paragrafo 4.2). **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione.** Non sono stati effettuati studi specifici di interazione tra farmaci con travoprost o timololo. Esiste la possibilità di effetti additivi risultanti in ipertensione e/o bradicardia marcata quando una soluzione oftalmica beta-bloccante viene somministrata in concomitanza a calcio antagonisti orali, agenti beta-bloccanti adrenergici, antiaritmici (incluso amiodarone), glicosidi digitali, parasimpaticomimetici, guanidina. La reazione ipotensiva all'incroscia e l'eliminazione della clonidina può essere potenziata quando si assumono beta-bloccanti. Sono stati riportati effetti sistemici potenziati dei beta-bloccanti (per esempio riduzione della frequenza cardiaca, depressione) durante il trattamento combinato con inibitori del CYP2D6 (per esempio chinidina, fluocetina paroxetina) e timololo. Occasionalmente è stata riportata micidriasi in seguito all'uso concomitante di beta-bloccanti oftalmici e adrenalina (epinefrina). I beta-bloccanti possono potenziare l'effetto ipoglicemico dei medicinali anti-diabetici. I beta-bloccanti possono mascherare segni e sintomi di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4). **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento.** Donne potenzialmente gravide/contraccettive. DuoTrav non deve essere utilizzato in donne potenzialmente gravide a meno che non stiano adottando misure contraccettive adeguate (vedere paragrafo 5.3). **Gravidanza.** Travoprost ha effetti farmacologici dannosi sulla gravidanza e/o sul feto/neonato. I dati sull'uso di DuoTrav o dei suoi componenti in donne in gravidanza non sono disponibili o sono limitati. Il timololo non deve essere usato durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità. Studi epidemiologici non hanno evidenziato effetti malformativi ma mostrano un rischio di ritardo nella crescita intra-uterina quando in beta-bloccanti sono somministrati per via orale. In aggiunta, quando i beta-bloccanti sono stati somministrati fino al momento del parto, nei neonati sono stati osservati segni e sintomi degli effetti dei beta-bloccanti (per esempio bradicardia, ipertensione, distress respiratorio o ipoglicemia). Se DuoTrav è somministrato fino al momento del parto, il neonato deve essere attentamente monitorato nei primi giorni di vita. DuoTrav non deve essere utilizzato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2. **Allattamento.** Non è noto se il travoprost somministrato in collirio viene escreto nel latte materno umano. Studi condotti sugli animali hanno mostrato escrezione di travoprost e metaboliti nel latte materno. Il timololo viene escreto nel latte materno e può potenzialmente causare reazioni avverse gravi nel bambino durante l'allattamento. Tuttavia, alle dosi terapeutiche di somministrazione del timololo in collirio, è improbabile che nel latte materno siano presenti quantità sufficienti da causare sintomi clinici degli effetti dei beta-bloccanti nel bambino. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2. Si sconsiglia l'utilizzo di DuoTrav da parte di donne che allattano. **Fertilità.** Non sono disponibili dati relativi agli effetti di DuoTrav sulla fertilità umana. Studi condotti sugli animali non hanno evidenziato effetti di travoprost o timololo sulla fertilità a dosi 250 volte superiori alle dosi massima raccomandata nell'uomo per uso oftalmico. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** DuoTrav non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Come per tutti i colliri, possono verificarsi un temporaneo offuscamento della visione o altri disturbi visivi. Se si manifesta un offuscamento della visione dopo l'instillazione, il paziente dovrà attendere che la visione torni chiara prima di guidare veicoli o di usare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati.** Riassunto del profilo di sicurezza. In studi clinici condotti su 2170 pazienti trattati con DuoTrav, la reazione avversa correlata con il trattamento che è stata riportata più frequentemente è l'iperemia oculare (12,0%). Tabella delle reazioni avverse. Le reazioni avverse elencate nella seguente tabella sono state osservate nel corso di studi clinici o durante l'esperienza post-marketing. Esse sono ordinate in accordo alla classificazione per sistemi e organi e classificate secondo la seguente convenzione: molto comuni (≥ 1/10), comuni (≥ 1/100, fino a < 1/10), non comuni (≥ 1/1000, fino a < 1/100), rari (≥ 1/10.000, fino a < 1/1000) molto rari (< 1/10.000) o non note (non possono essere valutate sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Disturbi del sistema immunitario	Non comuni	Iipersensibilità
Disturbi psichiatrici	Rare	Nervosismo
	Non noti	Depressione
Patologie del sistema nervoso	Non comuni	Capogiri, vertigine
	Non note	Episodio cerebrovascolare, sincope, parestesia
	Molto comuni	Iperemia oculare
	Comuni	Cherite puntate, dolore oculare, disturbo visivo, visione offuscata, occhio secco, prurito oculare, fastidio oculare, irritazione dell'occhio
Patologie dell'occhio	Non comuni	Cherite, infezione congiuntivale, infiammazione della camera anteriore, blefarite, fotofobia, riduzione dell'acuità visiva, astenopia, gonfiore oculare, aumento della lacrimazione, eritema della palpebra, crescita del ciglio, allergia oculare, edema congiuntivale
	Rare	Erosione della cornea, melabomiale, emorragia congiuntivale, formazione di crosta sul margine palpebrale, trichiasi, distichiasi
	Non note	Edema maculare, prurito palpebrale
	Non comuni	Bradicardia
Patologie cardiache	Rare	Aritmia, battito cardiaco irregolare
	Non note	Insufficienza cardiaca, tachicardia, dolore toracico, palpitazioni
Patologie vascolari	Non comuni	Iperensione, ipertensione
	Non note	Edema periferico
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comuni	Dispnea, gocciolamento dal naso
	Rare	Dispnea, broncospasmo, tosse, irritazione alla gola, dolore orofaringeo, fastidio nasale
	Non note	Asma

Patologie gastrointestinali	<i>Max note</i>	Disgeusia
Patologie epatobiliari	<i>Rare</i>	Aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi
	<i>Max comuni</i>	Dermatite da contatto, ipertricosi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Rare</i>	Orticaria, colorazione della pelle, alopecia, iperpigmentazione della pelle (periorbitale)
	<i>Max note</i>	Eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<i>Rare</i>	Dolore alle estremità
Patologie renali e urinarie	<i>Rare</i>	Cromaturia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Rare</i>	Sale, attaccamento

Ulteriori reazioni avverse, che sono state osservate con uno dei principi attivi e che possono potenzialmente verificarsi con DuoTrav: [Travoprost](#).

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito MedDRA
Patologie dell'occhio	Uveite, disturbo congiuntivale, follicoli congiuntivali, iperpigmentazione dell'iride
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Estolazione della cute

Timololo. Come altri farmaci oftalmici applicati localmente, il timololo viene assorbito nella circolazione sistemica. Questo può causare effetti indesiderati simili a quelli rilevati con agenti beta-bloccanti sistemici. Ulteriori reazioni indesiderate includono reazioni riscontrate nella classe dei beta-bloccanti oftalmici. L'incidenza di ADR sistemiche dopo somministrazione oftalmica topica è inferiore rispetto alla somministrazione sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico vedere paragrafo 4.2.

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito MedDRA
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni allergiche sistemiche, incluso angioedema, orticaria, rash localizzato e generalizzato, prurito, anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia
Disturbi psichiatrici	Insomnia, incubo, perdita di memoria
Patologie del sistema nervoso	Ischemia cerebrale, aumento di segni e sintomi della miastonia grave
Patologie dell'occhio	Segni e sintomi di irritazione oculare (es. bruciore, puntura, prurito, lacrimazione, arrossamento), distacco coroidale dopo chirurgia di filtrazione (vedere paragrafo 4.4)
Patologie cardiache	Dolore al petto, palpazioni, edema, insufficienza cardiaca congestizia, blocco atrioventricolare, arresto cardiaco
Patologie vascolari	Fenomeno di Raynaud, mani e piedi freddi
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Broncospasmo (prevalentemente in pazienti con preesistente patologia broncopulmonare)
Patologie gastrointestinali	Disgeusia, nausea, dispepsia, diarrea, bocca secca, dolore addominale, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash pruriginoso e associazione della psoriasi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disturbo sessuale, calo della libido
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Asteria

Segnalazione delle reazioni avverse sospette. La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/risponsabili>. **4.9 Sovradosaggio.** È improbabile che si verifichi un sovradosaggio con DuoTrav o che sia associato a tossicità. In caso di ingestione accidentale, i sintomi di sovradosaggio da beta-blocco sistemico possono includere bradicardia, ipotensione, broncospasmo e insufficienza cardiaca. In caso di sovradosaggio di DuoTrav, il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Il timololo non si dializza con facilità. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà Farmacodinamiche.** Categoria farmacoterapeutica: Oftalmologici. Preparati antiglaucoma e miotici. Codice ATC: S01ED51. Meccanismo d'azione. DuoTrav contiene due principi attivi: travoprost e timololo maleato. Questi due componenti riducono la pressione intraoculare con meccanismi d'azione complementari e l'effetto combinato risulta in una riduzione della pressione intraoculare maggiore rispetto a quella indotta dai componenti somministrati singolarmente. Travoprost, un analogo della prostaglandina $F_{2\alpha}$, è un agonista completo altamente selettivo e con un'alta affinità per il recettore FP della prostaglandina, e riduce la pressione intraoculare aumentando il deflusso dell'umore acqueo attraverso il trabecolato e la via uveosclerale. La riduzione della pressione intraoculare nell'uomo inizia entro due ore circa dalla somministrazione e l'effetto massimo è raggiunto dopo 12 ore. Una riduzione significativa della pressione intraoculare può essere mantenuta per periodi superiori alle 24 ore con una dose singola. Il timololo è un agente bloccante adrenergico non selettivo che non ha attività simpaticomimetica intrinseca, sedativa diretta a livello del miocardio o stabilizzante di membrana. Studi di tonografia e fluorotomografia sull'uomo indicano che la sua azione predominante è correlata con una riduzione della formazione di umore acqueo e un leggero aumento della facilità di deflusso. **Farmacologia secondaria.** Travoprost ha aumentato in misura significativa il flusso sanguigno alla testa del nervo ottico nei conigli dopo 7 giorni di somministrazione oculare topica (1,4 microgrammi, una volta al giorno). **Effetti farmacodinamici. Effetti clinici.** In uno studio clinico controllato della durata di dodici mesi, in pazienti affetti da glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare con un valore basale medio di PIO compreso tra 25 e 27 mmHg, la riduzione media della pressione intraoculare di DuoTrav somministrato una volta al giorno al mattino, è risultata compresa tra 8 e 10 mmHg. La non inferiorità di DuoTrav confrontato con latanoprost 50 microgrammi/ml + timololo 5 mg/ml nella riduzione della pressione intraoculare media è stata dimostrata a tutti i tempi in tutte le visite. In uno studio clinico controllato della durata di tre mesi in pazienti affetti da glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare con un valore basale medio di PIO compreso tra 27 e 30 mmHg, la riduzione media della pressione intraoculare di DuoTrav somministrato una volta al giorno al mattino, è risultata compresa tra 9 e 12 mmHg e fino a 2 mmHg superiore rispetto a quella di travoprost 40 microgrammi/ml somministrato una volta al giorno alla sera e da 2 a 3 mmHg superiore a quella di timololo 5 mg/ml somministrato due volte al giorno. Rispetto al travoprost, in tutte le visite effettuate nel corso dello studio, è stata osservata una riduzione statisticamente superiore della pressione intraoculare media al mattino (8 del mattino-24 ore dopo l'ultima dose di DuoTrav). In due studi clinici controllati della durata di tre mesi in pazienti affetti da glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare con un valore basale medio di pressione intraoculare compreso tra 23 e 26 mmHg, la riduzione della pressione intraoculare media di DuoTrav somministrato una volta al giorno al mattino, è risultata compresa tra 7 e 9 mmHg. Le riduzioni della pressione intraoculare media non erano inferiori, sebbene numericamente minori, rispetto a quelle ottenute con terapia concomitante con travoprost 40 microgrammi/ml somministrato una volta al giorno alla sera e di timololo 5 mg/ml somministrato una volta al giorno al mattino. In uno studio clinico controllato della durata di 6 settimane, in pazienti affetti da glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare con un valore basale medio di PIO compreso tra 24 e 26 mmHg, la riduzione media della pressione intraoculare con DuoTrav (conservato con polyquatium-1) somministrato una volta al giorno al mattino, è risultata pari a 8 mmHg ed equivalente a quella ottenuta con DuoTrav (conservato con benzalconio cloruro). I criteri di inclusione adottati erano comuni in tutti gli studi, ad esclusione del criterio relativo al valore di PIO d'ingresso ed alla risposta a precedenti terapie per la riduzione della PIO. Lo sviluppo clinico di DuoTrav ha incluso sia pazienti non sottoposti a terapia che in terapia. Non è stata inserita tra i criteri d'inclusione l'insufficiente risposta alla monoterapia. I dati esistenti indicano che la somministrazione alla sera potrebbe avere alcuni vantaggi in termini di riduzione della pressione intraoculare media. Nel prescrivere una dose al mattino piuttosto che alla sera si deve tenere conto della praticità per il paziente nonché della sua probabilità di adazione al trattamento. **5.2 Proprietà farmacocinetiche.** **Absorbimento.** Travoprost e timololo vengono assorbiti attraverso la cornea. Travoprost è un profarmaco che subisce una rapida idrolisi dell'estere nella cornea per ottenere l'acido libero attivo. Dopo la somministrazione di una dose al giorno di DuoTrav PO per 5 giorni, in soggetti sani ($N=22$), l'acido libero di travoprost non era quantificabile nei campioni di plasma prelevati dalla maggioranza dei soggetti (94,4%) e non era generalmente rilevabile e un'ora dopo il dosaggio. Quando misurato ($< 0,01$ ng/ml, il limite di quantificazione dell'analisi), le concentrazioni erano comprese tra 0,01 e 0,03 ng/ml. Allo stato stazionario la C_{max} media del timololo era pari a 1,34 ng/ml e il T_{max} era circa 0,66 ore dopo la somministrazione della dose singola giornaliera di DuoTrav. **Distribuzione.** L'acido libero di travoprost può essere misurato nell'umore acqueo degli animali durante le prime ore e nel plasma umano solo durante la prima ora dopo la somministrazione oculare di DuoTrav. Il timololo può essere misurato nell'umore acqueo umano dopo la somministrazione oculare di timololo e nel plasma fino a 12 ore dopo la somministrazione oculare di DuoTrav. **Biotrasformazione.** Il metabolismo è la principale via di eliminazione sia di travoprost che dell'acido libero attivo. Le vie metaboliche sistemiche sono parallele a quelle delle prostaglandine endogene $F_{2\alpha}$, che sono caratterizzate dalla riduzione del doppio legame 13-14, dall'ossidazione dell'idrossile in posizione 15 e dalle scissioni β -ossidative della parte superiore della catena laterale. Timololo viene metabolizzato per due vie. Una via produce una catena laterale etanolaminica sull'anello triadiazolico e l'altra genera una catena laterale etanolica sull'atomo di azoto della morfina ad una seconda catena laterale simile con un gruppo carbonile adiacente all'azoto. Il $t_{1/2}$ del timololo nel plasma è 4 ore dopo la somministrazione oculare di DuoTrav. **Eliminazione.** L'acido libero di Travoprost e i suoi metaboliti vengono escreti principalmente dai reni. Un quantitativo inferiore al 2% di una dose oculare di travoprost è stato ritrovato nelle urine sotto forma di acido libero. Il timololo e i suoi metaboliti vengono escreti principalmente dai reni. Circa il 20% di una dose di timololo viene escreti non modificata nelle urine e il resto viene escreti nelle urine sotto forma di metaboliti. **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** Nelle scimmie, è stato dimostrato che la somministrazione di DuoTrav due volte al giorno induce un incremento della fessura palpebrale ed un aumento della pigmentazione dell'iride simili a quelli osservati con la somministrazione oculare di prostanoidei. DuoTrav conservato con polyquatium-1 ha indotto una tossicità minima della superficie oculare, paragonato al collirio conservato con benzalconio cloruro, su cellule corneali umane in coltura e a seguito di somministrazione oculare topica nei conigli. Travoprost. La somministrazione oculare topica di travoprost nei le scimmie a concentrazioni fino a 0,012% nell'occhio destro, due volte al giorno per un anno, non ha prodotto alcun risultato in termini di tossicità sistemica. Studi sulla tossicità riproduttiva con travoprost sono stati effettuati su ratti, topi e conigli per via sistemica. Le conclusioni mostrano una correlazione tra l'attività agonista del recettore FP nell'utero e mortalità embrionale precoce, perdita dopo l'impianto, fetolesticità. In femmine di ratto gravide, la somministrazione sistemica di travoprost a dosi superiori a 200 volte la dose clinica durante il periodo di organogenesi, ha comportato un aumento dell'incidenza di malformazioni. Bassi livelli di radioattività sono stati misurati nel fluido amniotico e nei tessuti fetali di femmine di ratto gravide a cui è stato somministrato H-travoprost. Studi sulla riproduzione e sullo sviluppo hanno dimostrato un effetto marcato sulla perdita del feto con una frequenza elevata osservata nei ratti e nei topi (180 pg/ml e 30 pg/ml di plasma, rispettivamente) a esposizioni da 1,2 a 6 volte l'esposizione clinica (fino a 25 pg/ml). **Timololo.** I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo dovuti al fuso di timololo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno. Studi di tossicità riproduttiva con timololo hanno mostrato un ritardo dell'ossificazione fetale in ratti senza alcun effetto avverso sullo sviluppo postnatale (7000 volte la dose clinica) e un aumento di riassorbimenti fetali nei conigli (14000 volte la dose clinica). **6. INFORMAZIONI FARMACEUICHE. 6.1 Elenco degli Eccipienti.** Polyquatium-1. Marmilolo (E421). Glicole propilenico (E1520). Olio di ricino poliossidrato idrogenato 40 (HCO-40). Acido borico. Sodio cloruro. Sodio idrossido e/o acido cloridrico (per la regolazione del pH). Acqua deionata. **6.2 Incompatibilità.** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità.** 2 anni. Eliminare 4 settimane dopo la prima apertura. **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione.** Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Flacone ovale da 2,5 mL in Polipropilene (PP) o Polietilene a bassa densità (LDPE) e erogatore in PP o LDPE con tappo a vite in PP; tutto fornito in un involucro. Correzioni da 1, 3 o 6 flaconi. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento.** Nessuna istruzione particolare. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** Alcon Laboratories (UK) Ltd. Trimley Business Park Trimley Camberley Surrey GU16 7SR, Regno Unito. **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** EU/1/05/338/001-6. **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.** Data della prima autorizzazione: 24/04/06. Data dell'ultimo rinnovo: 07/10/2010. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.** 22 Gennaio 2015.

Medicinale soggetto a prescrizione medica.
Prezzo vigente al netto degli sconti di legge: 24,70 € - classe A

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

Diagnosi Hi-Tech del cheratocono: il ruolo dell'epitelio corneale

di Amedeo Lucente

Introduzione

Il ruolo dell'epitelio corneale nelle patologie ectasiche è stato per molto tempo trascurato e sottovalutato ai fini diagnostici per le difficoltà che offre all'indagine strumentale. Descritto per la prima volta da Alfred Vogt nel 1921 nel suo "Textbook and Atlas of Slit Lamp Microscopy of the Living Eye", l'epitelio corneale e, in particolare le mappe di spessore, stanno acquisendo crescente importanza nello screening refrattivo pre-operatorio, oltre che per la determinazione del tono oculare. I nuovi device in commercio permettono indagini accurate corneali e del segmento anteriore, oltrepassando l'imaging di superficie offerta dalla topografia corneale a riflessione.

La microscopia speculare, d'altra parte, ha da tempo permesso di visualizzare l'endotelio corneale, fornendo molti dati sulla sua funzione e struttura.

Marc Amsler (1891-1968) nel suo manoscritto del 1946 "Kératocône classique et kératocône fruste; arguments unitaires" propose una classificazione iniziale del cheratocono in due stadi: una forma manifesta, con i segni clinici evidenti della patologia (deformità all'esame biomicroscopico, Fleisher's ring, Vogt lines, ecc), e una forma precoce, in cui la diagnosi era possibile solo con disco di Placido, anticipando di decenni l'importanza che la topografia corneale avrebbe avuto in questa patologia e, in particolar modo, nelle sue forme iniziali.

A questo secondo gruppo di cheratocono subclinico, come dal titolo del suo lavoro, assegnò il nome di "forme fruste" [1]. Le prime descrizioni del cheratocono si devono all'oftalmologo svizzero Johann Horner (1831-1886), che ne conì il nome (Horn-shaper cornea), e agli inglesi William Bowmann e Joan Nottingham (1854/59) che ne dettero, nei loro manoscritti, una descrizione più ampia e dettagliata[2→4].

Si è osservato da più parti che le diffuse e/o localizzate alterazioni dello spessore dell'epitelio corneale possono

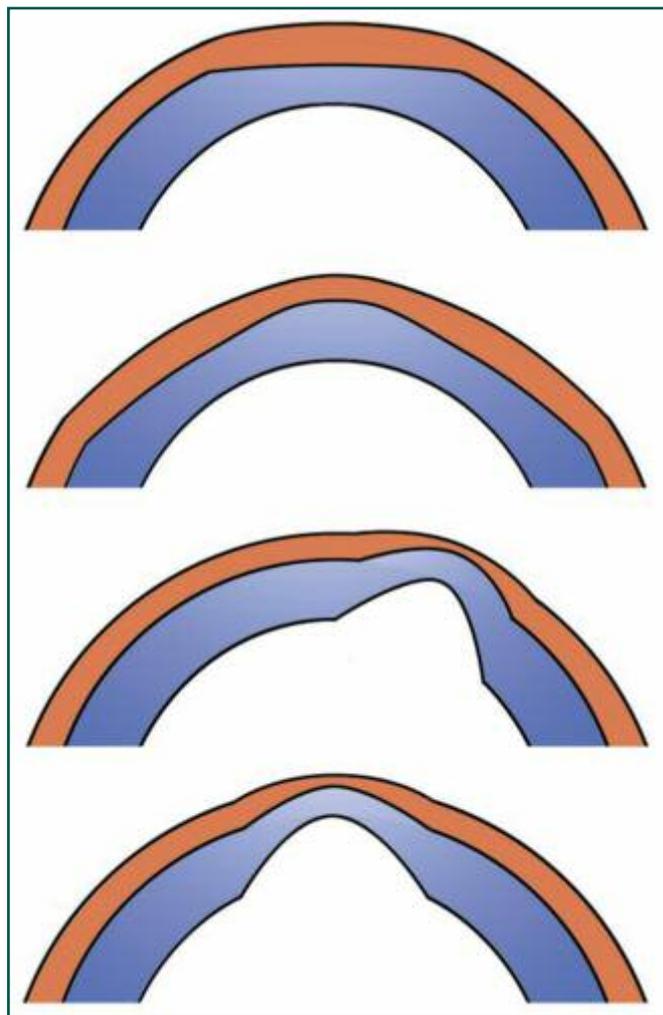


Fig. 1 - Disegno schematico cross-sectional di cornee con rimodellamento epiteliale dopo trattamento miopico (A), trattamento ipermetropico (B), nel cheratocono (C), e dopo ectasia post-trattamento miopico (D). da Aleksandar Stojanovic

incidere in modo significativo sul potere refrattivo della cornea, mascherando sottostanti disordini dello spessore stromale. La potenziale ed esclusiva plasticità dell'epitelio corneale, studiata con i moderni device, è stata deno-

minata nel 2014 da Reinstein et al. “*Epithelial Remodeling*” [5](Fig. 1).

Gli studi sullo spessore epiteliale corneale, pubblicati in autorevoli riviste, stanno influenzando sempre di più in modo decisivo la diagnostica Hi-Tech del cheratocono e l’imaging dei Printout di stampa dei nostri device. Dai lavori pubblicati le mappe dello spessore epiteliale sembrano offrire, infatti, importanti dati e preziose indicazioni nell’individuare le ectasie precoci corneali, specie il cheratocono, oltre che per una più ampia comprensione del dry eye. La presentazione di mappe in falsi colori degli spessori epiteliali corneali è possibile da qualche tempo con ultrasuoni e, più di recente, con SD-OCT. Partendo dalle considerazioni emerse al *Global Consensus on Keratoconus and Ectatic Disease*, quest’articolo ha lo scopo di discutere, per quanto è possibile, le rinnovate performance degli strumenti Hi-Tech nella diagnosi precoce e progressione del cheratocono, ponendo l’accento sul ruolo sempre più rilevante che le mappe dello spessore dell’epitelio corneale stanno assumendo in questa patologia.

Brevi note sul cheratocono

Con una forma ellittica, 11-12 mm orizzontalmente e 10-11 mm verticalmente, la cornea ha un’estensione di circa un sesto del globo oculare, ~ 1,3 cm², superficie posteriore più curva dell’anteriore, spessore medio centrale ~ 520 µm che può arrivare ad oltre 670 µm in periferia. L’epitelio corneale è composto, com’è noto, di 5/6 strati di cellule nucleate su una lamina basale, (lamina lucida superficiale e densa profonda, con uno spessore ~ 0.5/1 µm).

Dalla membrana di Bowmann troviamo cellule basali, cellule alate o ad ombrello (1/2 strati) e cellule di superficie (2/3 strati), con microvilli e micropliche rivolte verso il film lacrimale, con uno spessore medio complessivo di 50/90 µm (±10% dell’intera cornea). Tradizionalmente la diagnosi di cheratocono prevede la valutazione dei seguenti parametri:

- *Acuità visiva*
- *Rifrazione*
- *Pachimetria*
- *Cheratometria*
- *Asimmetria di curvatura anteriore/posteriore*
- *Criteri di Amsler-Krumeich*

Come confermato da Krachmer JH et al., il cheratocono è un’ectasia cronica non infiammatoria caratterizzata da un’alterazione del profilo corneale che diventa sempre più ripido, diminuzione/distorsione visiva, assottigliamento progressivo della cornea con eventuali secondarie

opacità nell’area di massima curvatura e minimo spessore, frequenti nelle fasi tardive [6,7].

La diminuzione dello spessore è localizzata più spesso nel quadrante infero-temporale, ma non è raro trovare interessati altri settori, come descritto più recentemente da Weed KH et al. [8].

Le prime manifestazioni ectasiche avvengono di solito nella pubertà e progrediscono fino alla quarta decade di vita; esistono tuttavia cheratoconi ad insorgenza tardiva, quasi sempre meno veloci nella loro evoluzione e/o stabili nel tempo. L’incidenza annuale del cheratocono (eventi/tempo) è 2/100.000, la prevalenza (eventi/popolazione) è 54,5/100.000, con differenze anche significative tra le varie aree geografiche[9].

Global Consensus on Keratoconus and Ectatic Diseases

Il *Global Consensus on Keratoconus and Ectatic Diseases*, pubblicato nel marzo 2015, è stato un grande progetto per ottenere il parere di oftalmologi esperti di tutto il mondo riguardo la definizione, la conoscenza, la diagnosi e il trattamento del cheratocono e delle altre ectasie corneali[10].

Trentasei esperti con alcuni coordinatori di quattro delle principali Società Scientifiche sulla Cornea, *Asia Cornea Society (Asia)*, *Corneal Society (USA and International)*, *EuroCornea (Europa)*, *PanCorneal (America Latina, USA, Canada)*, hanno contribuito a redigere le linee guida utilizzando il metodo Delphy; per l’Italia ha partecipato Aldo Caporossi (Tab. 1).

TAB. 1 - Global Consensus of Keratoconus and Ectatic Disease” (April 2015)

4 Supranational Corneal Societies:

- Asia Cornea Society (Asia)
- Cornea Society (USA and international)
- EuCornea (Europe)
- PanCornea (Latin America, United States, Canada)
- Each Society: 9 experts
- Total: 36 participants - plus coordinators

Ectatic Corneal Disease

- Keratoconus
- Pellucid marginal degeneration PMD
- Keratoglobus
- Post-refractive disorders (Ambrósio et al, 2014)

Not be classified as ectatic diseases but rather as thinning disorders

- Terrien’s marginal degeneration
- Dellen
- Inflammatory melts

Classificazione del Cheratocono
The Amsler-Krumeich classification¹ includes the following stages:

	Refrazione (Stato di rifrazione statico)	Refrazione (Stato statico di 5 minuti)	Lacrima	Pachimetria (Spessore centrale, μm)	Cornea
Stage I	Deformazione del meridiano più curvo ad un difetto di $< 5.00 \text{ D}$	$< 48.00 \text{ D}$	Absenza di lacrima	normale	RMS o COMA-C90 tra 0.25 e 1.25 μm
Stage II	Tra 5.00 e 6.00 D	$< 52.00 \text{ D}$	Absenza di lacrima	$> 450 \mu\text{m}$	RMS o COMA-C90 tra 1.25 e 1.75 μm
Stage III	Tra 6.00 e 10.00 D	$> 52.00 \text{ D}$	Absenza di lacrima	tra 300 e 400 μm	RMS o COMA-C90 tra 1.5 e 2.5 μm
Stage IV	Refrazione non più misurabile	$> 55.00 \text{ D}$	Presenza di lacrima	Minimo 200 μm	RMS o COMA-C90 $> 2.5 \mu\text{m}$

1) Hill Jorgo, Corneal Higher Order Aberrations: A Method to Grade Keratoconus. J Refract Surg, Vol. 22, No. 6, June 2006 - in corso di stampa presso dell'editore Wolters Kluwer

Fig. 2 - Classificazione di Amsler-Krumeich

Tra le tante questioni affrontate dal board degli esperti, ha costituito argomento di importante dibattito definire e identificare i metodi per la progressione del cheratocono e delle altre ectasie. Gli esperti si sono trovati d'accordo nel ritenere che la diagnosi di cheratocono non possa prescindere dalla presenza di un'abnorme ectasia posteriore e da un'anomala distribuzione della pachimetria con assottigliamento non infiammatorio della cornea. I valori numerici da ritenere patologici dipendono dai device utilizzati e, per la valutazione dell'elevazione, dalla superficie di riferimento impostata[10]. Il cheratocono, la degenerazione marginale pellucida, il cheratoglobulo e le ectasie post-rifrattive sono stati classificati insieme come "ectatic diseases"; la degenerazione marginale di Terrien, le dellen, e le alterazioni corneali secondarie a processi infiammatori (melts) sono stati considerati come "thinning disorder".

Il gruppo di esperti ha inoltre precisato che il cheratoglobulo e il cheratocono sono due entità cliniche distinte e che il cheratocono e degenerazione marginale pellucida sono differenti presentazioni cliniche della stessa patologia; è stato anche rilevato che trovare cheratoconi unilaterali è praticamente impossibile. Assottigliamenti e pattern topografici differenti permettono di distinguere tra loro il cheratocono, la degenerazione marginale pellucida e il cheratoglobulo come la pachimetria di tutta la cornea (full corneal thickness map), l'esame alla lampada a fessura, e le mappe topografiche/tomografiche di curvatura corneali anteriore e posteriore.

La pachimetria centrale è un indicatore debole, non decisivo per una corretta diagnosi di ectasia, riconosciuta la possibilità di trovare cheratoconi anche con spessori corneali centrali normali. Il panel di esperti ha inoltre indicato i criteri e i test da eseguire per una diagnosi precoce di ectasia. La tomografia è universalmente ritenuta come esame cardine per una corretta e precoce

diagnosi, effettuabile con Scheimpflug Cameras o con SD-OCT.

Le anomalie di curvatura posteriore devono comunque essere sempre presenti nella diagnosi precoce del cheratocono. Dopo molte discussioni si è infine convenuto che le attuali classificazioni del cheratocono non sono clinicamente adeguate; la storica classificazione di Amsler-Krumeich è da ritenersi superata, alla luce delle nuove informazioni offerte dai moderni device (Fig. 2). Per quanto riguarda l'aspetto fisiopatologico al momento non esistono spiegazioni esaurienti; si ritiene tuttavia che l'insieme di fattori ambientali, biomeccanici, genetici e dei disordini biochimici sia alla base della patologia ectasica[10].

Criteri di progressione del cheratocono

La problematica della progressione dell'ectasia e della diagnosi precoce sono temi ancora non chiari e universalmente intesi. Il panel degli esperti del Global Consensus, dopo attenta valutazione e compilazione dei questionari, parte integrante del *metodo Delphy*, si è trovato d'accordo che esiste progressione se presenti almeno due dei parametri sotto elencati, dove la sensibilità dei device utilizzati dimostri una variazione oltre il range di normalità (Normal Noise):

1. *Steepening della superficie anteriore della cornea*
2. *Steepening della superficie posteriore della cornea*
3. *Assottigliamento e/o incremento dello spessore corneale dal punto più sottile alla periferia*

Anche se il visus corretto/non corretto spesso può avere una diminuzione già nelle fasi precoci, non costituisce tuttavia parametro necessario e sufficiente per documentare e confermare una progressione, in considerazione della sua frequente variabilità.

Tutti i dati strumentali riscontrabili con i moderni device, pur ragguardevoli, sono ancora non abbastanza sensibili nel definire pienamente ogni aspetto e/o variazione della progressione. I dati raccolti ed elaborati, d'altra parte, sono dipendenti dalla tecnologia utilizzata, in continuo sviluppo; nel follow-up risultano tuttavia più attendibili i dati numerici ricavati dalle stesse piattaforme strumentali Hi-Tech. E' raccomandato, infine, che gli esami sequenziali di controllo siano tanto più ravvicinati quanto più giovani sono soggetti in esame [10].

I metodi descritti in letteratura per individuare e documentare la progressione del cheratocono sono stati numerosi. [11→13] Molti recenti sistemi topografici utilizzano indici cheratometrici complessi immessi nei loro software (Tab. 2).

Tra gli indici più diffusi è utile ricordare:

Tabella 2**Univariate quantitative detection systems**

Simulated keratometry (SIMK)
Surface asymmetry index (SAI)
Surface Regularity index (SRI)
Central Keratometry (K Central)
Inferior-Superior Value (I-S)
Average corneal power (ACP)
Topographic irregularity (IT)
Skew of steepest radial axis (SRAX)
Corneal uniformity index (CU)
Irregular astigmatism index (IAI)
Calossi-Foggi Top-Bottom Index
Apex curvature (AK)
Asphericity coefficient (Q)
Effective refractive power (EffRP)
Corneal Irregularity Measurement (CIM)
Analyzed area (AA)
Mean Toric Keratometry (MTK)
Centre Surround Index (CSI)
Different Sector Index (DSI)
Opposite industry Index (OSI)
Orbscan surface irregularity

Multivariate quantitative detection systems

KISA% (calculated from four indices: Central K, SIMK, I-S and SRAX)
Belin/Ambrósio Enhanced Ectasia Display III (BAD III)
Keratoconus severity index (KSI) Smolek-Klyce method
Keratoconus Index (KCI) Klyce-Maeda method
Keratoconus prediction index (KPI)
PathFinder Corneal Analysis
Rabinowitz and McDonell Index

- Il *Kmax* (*maximum anterior sagittal curvature*) è un parametro molto utilizzato sia come indice di progressione che per monitorare l'efficacia del Cross-linking[14]. Come descrivono Epstein et al. rappresenta un'area limitata della curvatura corneale nel punto più ripido, poco capace di intercettare, tuttavia, in modo completo ogni ectasia, non tenendo conto della superficie posteriore.

Inoltre non è sufficiente nelle progressioni che possono intervenire anche senza aumento del *Kmax* o, addirittura, con una riduzione dei suoi valori assoluti[15].

- Gli *indici topometrici ISV Index of Surface Variance e IHD Index of Height Decentration* del Pentacam sono indicatori importanti, molto sensibili e specifici della superficie anteriore della cornea per la progressione del cheratocono, come si evidenzia nel lavoro di Kanellou et al. [16]. Altri autori hanno individuato, in

seguito, come indici più o meno sensibili, l'acuità visiva, la rifrazione o lo spessore corneale centrale: tutti si sono dimostrati non pienamente affidabili, non correlati al grado di evoluzione dell'ectasia [17→21]. Altri parametri, come riportato nelle tabelle 1 e 2, sono stati studiati e discussi: descriverli tutti sarebbe lungo ed esula dal compito di quest'articolo.

Le variazioni delle mappe di curvatura posteriori, le variazioni della migliore acuità visiva corretta, l'assottigliamento dell'apice corneale e l'aumento dell'asimmetria della superficie anteriore restano, in definitiva, parametri tutti molto efficaci, insufficienti se presi singolarmente.

Dalla letteratura esistente nessuno di questi parametri è stato, infatti, individuato come valido per seguire e segnalare in modo esaustivo la progressione del cheratocono, specie nelle fasi precoci, essendo spesso limitati alla superficie anteriore della cornea e/o ad una sua parte, aree topografiche di frequente non interessate nelle fasi iniziali dell'ectasia. La loro affidabilità è, d'altra parte, limitata o per l'estrema variabilità, come nel caso dell'acuità visiva, oppure perché non sempre validi dopo procedimenti chirurgici, come nel caso della pachimetria[17→21].

Semeiotica strumentale avanzata

Gomes JA et al., autori che hanno contribuito con altri a redigere il *Global consensus on keratoconus and ectatic disease*, sono convenuti nella necessità di indicare nuovi parametri di certezza per stabilire la progressione del cheratocono. Si è ormai chiaramente evidenziato che le più precoci variazioni di curvatura e di spessore avvengono prima a carico della superficie posteriore; la topografia a riflessione, quindi, non è idonea nelle fasi iniziali[10].

Altro interessante dato è che alterazioni e variazioni in diminuzione dello spessore corneale, oltre ad avvenire di frequente in zona non ottica, possono verificarsi precocemente prima che aumenti la curvatura alle mappe topometriche anteriori e posteriori.

Si comprende bene come l'utilizzo di tomografi sia perciò necessario, rispetto ai più semplici topografi a riflessione, nell'ottenere mappe pachimetriche full thickness e mappe pachimetriche epiteliali differenziali, novità semeiologica strumentale con crescente importanza, in precedenza citata, di cui parleremo in seguito.

L'utilizzo di software sempre più ricercati aiuta in modo decisivo ad avere dati attendibili, confrontabili con data base di riferimento, presupposto ormai indispensabile per diagnosi grafiche immediate, iconograficamente avvincenti, certe, spartiacque tra esami normali, borderline e patologici. Lo sviluppo dei tomografi nell'indagine

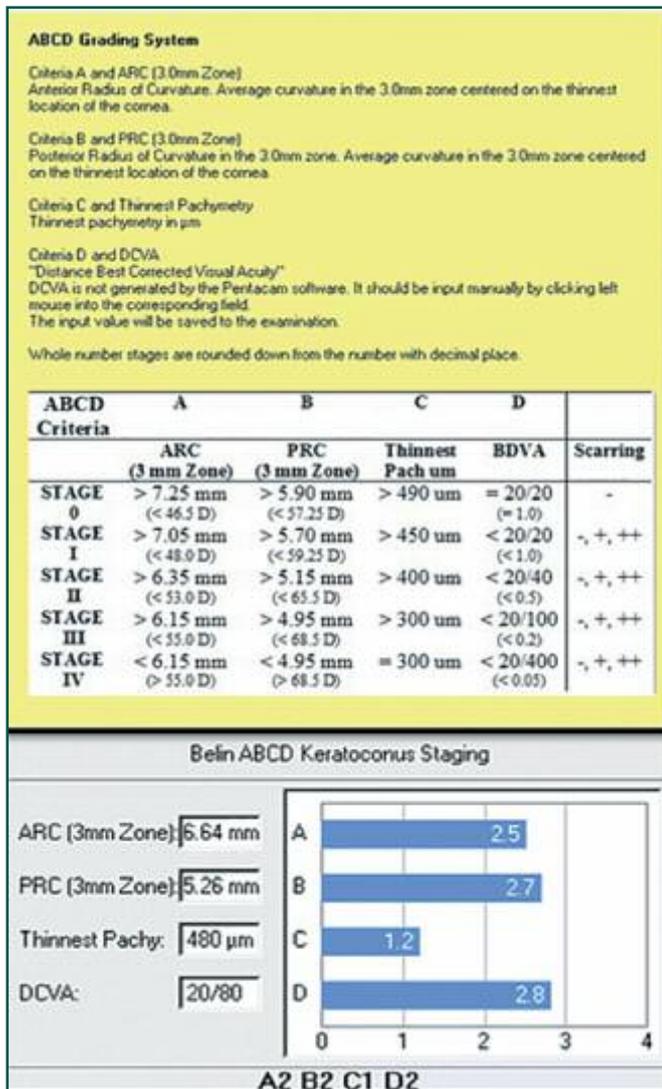


Fig. 3 - ABCD Grading System secondo M.W. Berlin

del segmento anteriore è andato avanti, infatti, di pari passo a nuovi programmi e innovativi algoritmi per migliorare la sensibilità diagnostica e avere migliori informazioni, utili nello screening della chirurgia refrattiva, essenziali per riconoscere le forme iniziali di cheratocono [22,23].

Il Berlin-Ambrosio Ectasia Display BAD III, implementato sul Pentacam (OCULUS GmbH, Wetzlar, Germany), utilizza dati corneali ricavati contemporaneamente dall'analisi della superficie anteriore, posteriore, dalla pachimetria e dal visus corretto.

Quest'algoritmo particolarmente efficiente per intercettare le cornee inizialmente ectasiche, utilizza una sfera di riferimento best-fit-sphere (BSF) modificata al fine di esaltare le minime elevazioni rispetto al profilo corneale periferico, denominata "Enhanced Reference Surface", ERF [24→27] (Fig. 3).

Rispetto ad una zona di 8 mm, ampiezza standard per BSF, la nuova superficie di riferimento ERF esclude un'area di 3/4mm di diametro centrata sul punto più

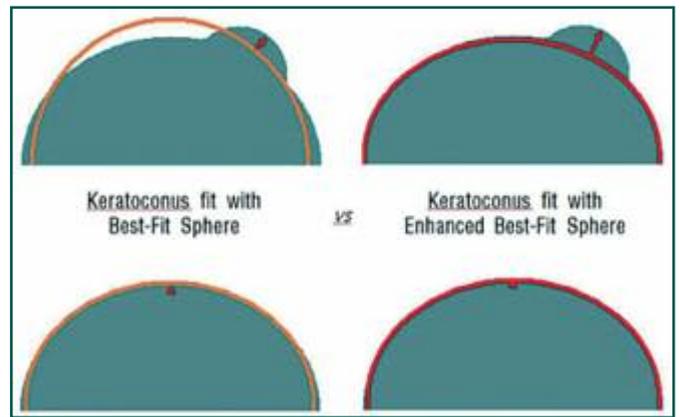


Fig. 4 - Best-Fit Sphere e Enhanced Best-Fit Surface

sottile della cornea. Il BAD III, rinnovato e rivisto, è stato brevettato, immesso sul Pentacam e pubblicato nel 2015 da Belin MW, Duncan JK, Ambrósio Jr R e Gomes JAP. Il suo utilizzo ha permesso una nuova classificazione del cheratocono denominata *ABCD Grading System* [28,29] (Fig. 4). Le lettere ABCD indicano rispettivamente:

A= Anterior Surface, B= Back Surface, C= Corneal Thickness, D= Distance visual acuity.

Questa classificazione, con l'analisi di 672 occhi di 336 pazienti e considerando la superficie posteriore della cornea esclusa da Amsler-Krumeich, promette una più efficace e valida stadiazione del cheratocono (software versione 6.08r16 del Pentacam).

I parametri presi comunemente in considerazione si limitano, infatti, come sopra accennato, al Kmax della superficie anteriore e alla pachimetria dell'apice della cornea, non soddisfacenti per individuare ogni forma di patologia ectasica.

In alcuni cheratoconi iniziali con visus naturale ancora ottimale si può verificare progressione con poche o minime variazioni dell'apice corneale, senza aumenti significativi di curvatura posteriore o contestuali aumenti di curvatura della superficie anteriore, come in parte già riferito.

Mappe di spessore dell'epitelio corneale

Lo studio dello spessore dell'epitelio corneale ai fini refrattivi è stato studiato sin dagli anni Novanta, inizialmente legato all'imaging con ultrasuoni ad alta frequenza e alla microscopia confocale [31].

L'estensione dell'imaging con SD-OCT al segmento anteriore, AS-OCT, ha permesso, con alta velocità di scansione ed elevata risoluzione d'imaging 3D in vivo d'indagare anche l'epitelio corneale, da limbus a limbus e, attraverso elaborazioni del software, estrarre mappe

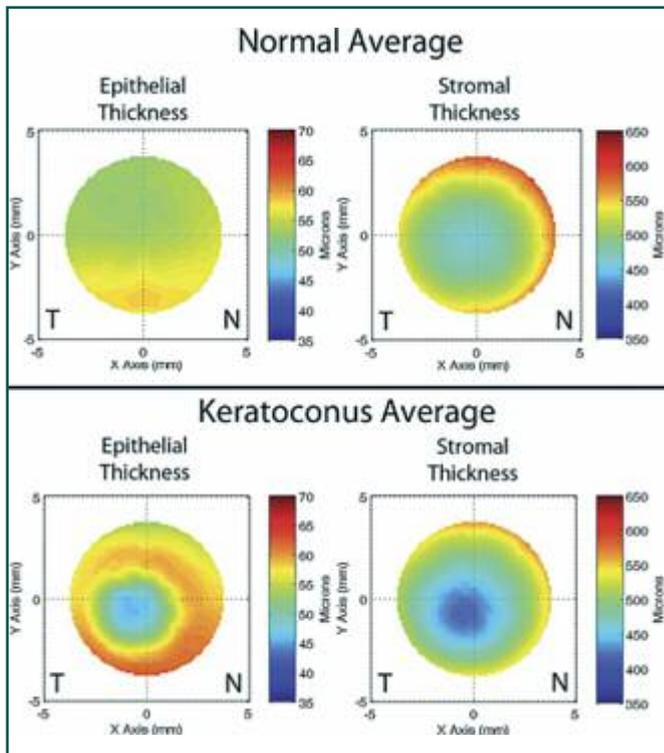


Fig. 5 - Mappe di spessore epiteliale (Epithelial Thickness) e corneale (Stromal Thickness) eseguite con OCT RTVue (Optovue) in occhi normali e con cheratocono (6mm). da A. Kanellopoulos

differenziali di spessore epiteliale.

Kanellopoulos AJ et al. hanno studiato la distribuzione delle mappe di spessore dell'epitelio corneale in 373 soggetti normali. Lo spessore medio è risultato $53.28 \pm 3.34 \mu\text{m}$ (range 45-60 μm), con variazioni di $1.78 \pm 0.78 \mu\text{m}$ [20].

Simon et al., inoltre, hanno da tempo quantificato in 1.03D mediamente il massimo potere rifrattivo dell'epitelio corneale nella zona ottica rispetto alla cornea disepitelizzata [31].

In modo caratteristico lo spessore epiteliale è topograficamente più spesso nella metà inferiore della cornea, con una positiva correlazione tra età e aumento dell'anormalità pachimetrica. Negli occhi vergini è normalmente più sottile al centro e gradualmente si incrementa di spessore in periferia con un potere complessivo rifrattivo negativo (Fig. 5).

Gli studi di Kanellopoulos AJ et al. sono stati eseguiti con HF-UBM Artemis system che mostra come l'epitelio provveda a coprire e compensare, ispessendosi o assottigliandosi, le eventuali anomalie presenti negli strati dello stroma. Nel cheratocono, in modo specifico, alle zone stromali più curve come l'apice dell'ectasia (*steeper*) corrispondono aree di spessore epiteliali inferiori, e ad aree di superficie corneale meno ripide (*flatter*), zone con spessore epiteliale maggiore [32→41]. Questi risultati sono stati confermati e migliorati con AS-OCT (Fig. 6, Fig. 7).

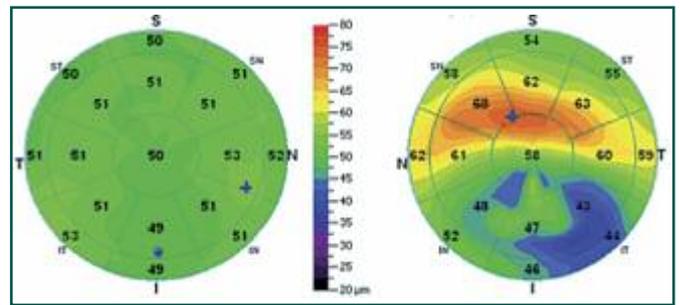


Fig. 6 - Mappe di spessore epiteliale ottenute con SD-OCT in cornea normale a sinistra e con cheratocono a destra. da A. Kanellopoulos

Questi ricercatori hanno dimostrato inoltre che l'incremento dello spessore epiteliale è in media superiore nei cheratoconi dei soggetti più giovani, esprimendo l'opinione che i segni d'ipertrofia compensatoria dell'epitelio corneale possano essere un efficace marker nelle fasi iniziali delle ectasie da cheratocono, presenti prima di altri indici topografici di superficie evidenziabili con disco di Placido, Scheimpflug Cameras o SD-OCT. Queste conclusioni sono avvalorate dalla dimostrazione che gli indici di asimmetria dell'epitelio corneale e le aree di minor spessore con AS-OCT, sono correlati agli indici tomografici di superficie anteriore (ISV e IHD) disponibili con la tecnologia Scheimpflug [36].

Questa capacità plastica dell'epitelio corneale si manifesta anche nelle fasi dopo la chirurgia, con laser ad eccimeri o nel crosslinking [37].

Gli studi di questi autori sull'epitelio corneale sono stati completati nel dry eye, nel post cataratta e post LASIK, con o senza uso di femtosecondi [38→41].

Reinstein DZ è stato il primo a pubblicare nel 1994 le mappe di spessore epiteliale oltre i 3 mm centrali di diametro utilizzando gli ultrasuoni ad alta frequenza con imaging tridimensionale [42].

Insieme con altri autori, utilizzando gli ultrasuoni ad alta frequenza (Artemis, ArcScan Inc., Morrison, Colorado, US), nel 2015 Reinstein ha valutato l'efficacia dell'algoritmo applicato al software di Artemis nel rilevare le ectasie precoci in mappe di spessore epiteliali differenziali su occhi adelfi, considerati sani, di soggetti con cheratocono unilaterale, riscontrando uno spessore medio dell'epitelio di $\pm 58 \mu\text{m}$ [43].

Artemis, utilizzato inizialmente in ambito di ricerca, si è sviluppato dal 2007 e perfezionato nel tempo in una nuova generazione, Artemis 3, capace di un'indagine 3D del segmento anteriore da solco a solco con una precisione 6/10 volte maggiore rispetto al modello iniziale. Questo device, sviluppato alla Columbia/Weill University USA (da Daniel Z. Reinstein, Technical Director London Vision Clinic), con una risoluzione di

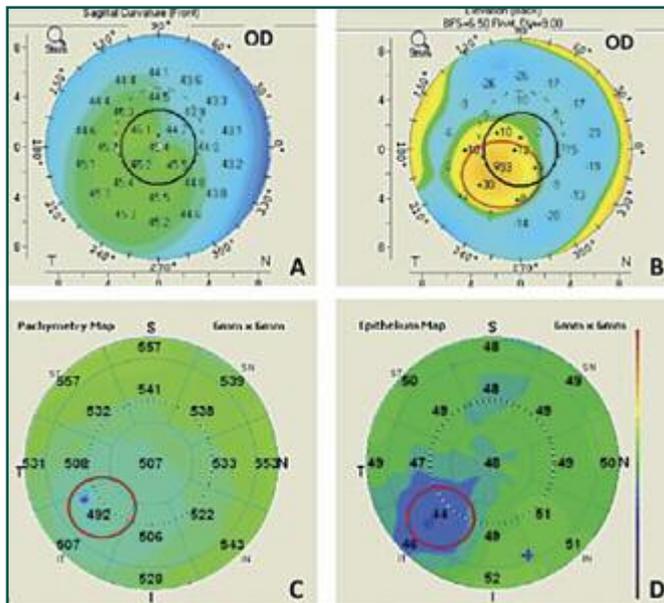


Fig. 7 - (a) Mappa assiale di un cheratocono frusto con minime variazioni della superficie anteriore, (b) mappa di elevazione posteriore dello stesso occhio che evidenzia ectasia, (c) mappa pachimetrica corneale e (d) di spessore epiteliale; il minore spessore epiteliale può mascherare il cono (RTVue Optovue). da A. Kanellopoulos.

1 μm , utilizza una sonda ad ultrasuoni a scansione digitale a larga banda da 15-60 MHz con paziente seduto e occhio immerso in una soluzione salina sterile a 33°C. ArcScan Insight™100 ha ottenuto da poco l'autorizzazione alle vendite in USA da parte della FDA (510K); dal 26/04/2016 possiede il marchio CE per la vendita in Europa (CE Mark Approval).

Partendo dalla constatazione che il cheratocono è una malattia asimmetrica ma bilaterale, la metà degli occhi normali alle mappe epiteliali di spessore, in effetti, erano dei cheratoconi iniziali.

Lo studio di Reinstein, anche se limitato a soli 10 soggetti, ha inoltre determinato che l'Orbscan SCORE o il BAD III del Pentacam non erano piattaforme algoritmiche più sensibili delle mappe pachimetriche epiteliali di Artemis nel determinare e scoprire le precoci ectasie da cheratocono [43].

Sempre Kanellopoulos, in un breve articolo del gennaio 2016 sponsorizzato da Optovue, riferisce dell'importanza della diagnosi precoce nel cheratocono per arrivare prima possibile al cross-linking, comprovata l'efficacia di tale metodica terapeutica già nelle fasi iniziali della malattia, senza aspettare segni di progressione marcati, e conferma che gli ultrasuoni ad alta frequenza sono un valido strumento per individuare le fasi iniziali [44].

Ha inoltre affermato che le cornee cross-linked hanno più bassa elasticità e più sottile spessore epiteliale rispetto le normali ($53.28 \pm 3.34 \mu\text{m}$, range 45-60 μm , con una

variazione di $1.78 \pm 0.78 \mu\text{m}$) e che le cornee con cheratocono hanno complessivamente un epitelio più spesso, così come i cheratoconi sospetti.

Considera infine, a conclusione di questa breve nota che, al contrario dei 30/40 minuti necessari con ultrasuoni ad alta frequenza e bagno in soluzione salina, l'ETM, Epithelial Thickness Mapping in uso a RTVue Optovue Avanti, impiega meno di 5 secondi per eseguire mappe di elevazione in falsi colori dell'epitelio corneale in modo del tutto semplice e agevole (8 meridians, 8 x 1019 A scans, 0.31 sec acquisition time). Inoltre ETM è in grado di identificare le aree di asimmetria epiteliale, segno precoce di cheratocono per valori superiori a $\pm 2/3 \mu\text{m}$ tra settori topografici corneali differenti, con assoluto confort del paziente.

Lo staff di A. J. Kanellopoulos sta mettendo a punto un software per portare il diametro d'indagine della pachimetria epiteliale dai 6 mm attuali a 9 mm, per migliorare le performance topometriche ed eguagliare ArcScan Insight™100 (10 mm di raggio d'azione per la mappa degli spessori epiteliali)[44].

Anche la Zeiss sta installando sui Cirrus HD-OCT nuovi software per mappe pachimetriche corneali da 9 mm; non sono invece ancora pronte le mappe di spessore epiteliale selettivo. Ancora Dan Z. Reinstein, co-inventore di ArcScan Insight™100 con altri collaboratori, in un recente lavoro, hanno confrontato lo spessore dell'epitelio corneale utilizzando OCT e Very High-Frequency Digital Ultrasound VHFDU (ArcScan, Artemis).

Hanno dimostrato che le misure rilevate con RTVue Fourier-domain OCT erano leggermente inferiori rispetto agli ultrasuoni. Bisogna precisare che le misurazioni con OCT includono anche lo spessore del film lacrimale (*tear film included*), mentre gli ultrasuoni ad alta frequenza lo escludono (*tear film excluded*), con una differenza di circa 4 μm [45].

In cornee integre lo spessore epiteliale medio era di $53.4 \pm 3.20 \mu\text{m}$ (range: 46 to 62 μm) con OCT e $54.1 \pm 2.96 \mu\text{m}$ (range: 48 to 61 μm) con VHFDU; gli OCT offrono misure mediamente più basse nel 70% con una differenza media di $-0.71 \mu\text{m}$ (95% LoA of $\pm 3.94 \mu\text{m}$, $P < .001$).

Con OCT si utilizza il pattern Pachymetry+CPwr (software version 6.11.0.12), con 8 scan radiali ripetuti 5 volte sui meridians ciascuno con 1024 A-scan lines in 6 mm di diametro centrate al vertice corneale. La mappatura dello spessore epiteliale è suddivisa automaticamente dall'algoritmo in 17 zone: una zona centrale di 2 mm di diametro, 8 zone ugualmente distribuite in cerchio tra 2mm e 5mm, e 8 zone tra 5mm e 6mm di diametro.

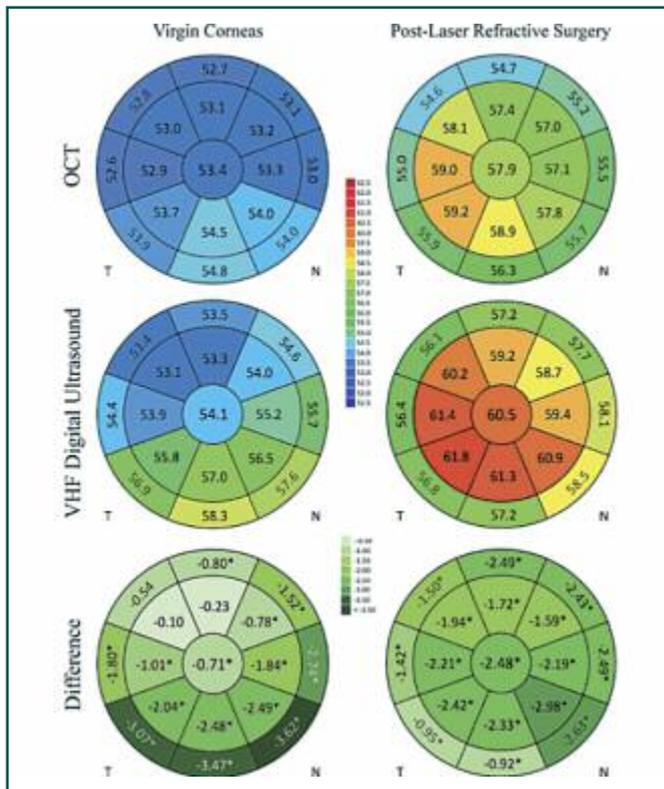


Fig. 8 - Mappe pachimetriche epiteliali eseguite in cornee vergini, dopo chirurgia refrattiva con OCT RTVue Optovue e Artemis e mappe di spessore differenziali. da Dan Z. Reinstein et al.

Artemis VHF esegue un set di 4 singoli scan a intervalli di 45° con 128 A-scan lines centrati sul vertice corneale [46] (Fig. 8).

Conclusioni e considerazioni finali

La gara Hi-tech tra i moderni device per arrivare presto e prima alla diagnosi di ectasia corneale, anche se già mostra lusinghiere ed apprezzabili performance, è ad una svolta, con un tentativo di superamento da parte degli SD-OCT/SS-OCT sulle altre tecnologie Hi-Tech. La topografia a riflessione trova da poco tempo nei led del nuovo topografo Cassini rinnovate performance e promettenti applicazioni (Cassini Corneal Shape Analyzer with Multicolor LED Imaging Technology from i-Optics con 700 leds). La risoluzione permessa dal disco di Placido sulla superficie corneale anteriore resta, infatti, ancora imbattibile e, per alcuni versi, difficilmente sostituibile. A dimostrazione di quanto detto la CSO sta mettendo sul mercato Zeus, un innovativo device in vendita da fine anno, che integra un AS-OCT al disco di Placido, in modo da sfruttare al meglio le performance di entrambe le tecnologie.

Il vero problema è limitare i falsi negativi, cornee ritenute normali che invece già presentano iniziali forme di ectasia.

Il cut-off dei nostri device è molto migliorato e conti-

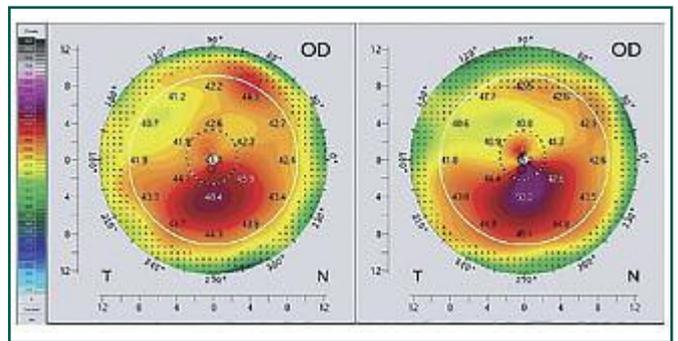


Fig. 9 - Evoluzione in tre mesi di un cheratocono in giovane di 15 anni. da Farhad Hafezi.

nuerà a migliorare in futuro. Il fenomeno del rimodellamento epiteliale, noto da qualche tempo, è un nuovo campo di studio, e le mappe epiteliali di spessore sono entrate ormai con autorevolezza diagnostica nei Report di stampa dei nostri device (RTVue OCT Optovue). Questa nuova possibilità d'imaging faciliterà la diagnosi, anche in considerazione della rapida evoluzione dei quadri giovanili, come recentemente esposto al *Keratoconus Expert Meeting di Londra 2014* da Farhad Hafezi, uno dei pionieri del cross-linking, nella 100 Power List 2016 insieme a Berlin, Kanellopoulos e Reinstein secondo la Rivista *"the Ophthalmologist"* (Giovanni Staurenghi per l'Italia) (Fig. 9) [47].

Presto altri OCT si adegueranno implementando i loro software con mappe di spessore corneale ed epiteliale Full Thickness a 9 mm, migliorando le possibilità di intercettare prima i coni più periferici e precoci. Si può ben sperare, con ragionevole certezza, che l'associazione nei nostri Printout di stampa di mappe d'elevazione topometriche anteriori e posteriori, mappe pachimetriche corneali ed epiteliali selettive, dei dati biomeccanici corneali, con l'ausilio di algoritmi sempre più ricercati, e l'integrazione della variazione dei volumi corneali, permetta una diagnosi delle ectasie corneali ancora più rapida e precisa, tanto da far presagire, a breve, un auspicabile azzeramento dei falsi negativi, causa frequente di tanti iniziali insuccessi della chirurgia refrattiva.

"Farcela. Un imperativo della giovinezza, quella fretta di illusioni che vorticano inquiete tra rivolte, ambizioni e sogni in un anelito di libertà, dove tutto può succedere: perché la vita la si doma dall'immaginazione".

Questa frase di Sebastiano Mondadori nell'introduzione alle *"Ultime lettere di Jacopo Ortis"* di Giacomo Leopardi, ben si addice, a mio parere, alla rivoluzione che sta avvenendo nella semeiotica strumentale.

Arrivare prima per curare meglio: questo è l'obiettivo, ancor più valido e necessario perché interessa i giovani, dove la patologia ectasica, più aggressiva ed invalidante, spesso ne limita la libertà, mortifica le ambizioni, fa svanire le prospettive, spegne ogni sogno. ■

BIBLIOGRAFIA & SITIGRAFIA

1. Amsler M. The "forme fruste" of keratoconus. *Wien Klin Wochenschr.* 1961;8:842-3.
2. Nottingham J. *Practical Observations on Conical Cornea: and on the Short Sight, and Other Defects of Vision Connected with it.* London: J Churchill; 1854.
3. Bowmann W. On conical cornea and its treatment by operation. *Ophthalmic Hosp Rep and J R London Ophthalmic Hosp.* 1859;9:157.
4. Horner JF. Zur Behandlung des Keratoconus. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde.* 1869;5:24-26.
5. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M. Rate of change of curvature of the corneal stromal surface drives epithelial compensatory changes and remodeling. *J Refract Surg.* 2014;30(12):799-802.
6. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol.* 1998;42:297-319.
7. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related non-inflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol.* 1984;28:293-322.
8. Weed KH, McGhee CN, Mac Ewen CJ. Atypical unilateral superior keratoconus in young males. *Cont Lens Anterior Eye.* 2005;28:177-9.
9. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 1986;101:267-273.
10. Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrósio R Jr, Guell JL, Malecaze F, Nishida K, Sangwan VS; Group of Panelists for the Global Delphi Panel of Keratoconus and Ectatic Diseases. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea.* 2015 Apr;34(4):359-69.
11. Maguire LJ, Lowry JC. Identifying progression of subclinical keratoconus by serial topography analysis. *Am J Ophthalmol.* 1991;112:41-5.
12. Choi JA, Kim MS. Progression of keratoconus by longitudinal assessment with corneal topography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(2):927-35.
13. Li X, Yang H, Rabinowitz YS. Longitudinal study of keratoconus progression. *Exp Eye Res.* 2007;85(4):502-7.
14. Sykakis E, Karim R, Evans JR, Bunce C, Amissah-Arthur KN, Patwary S, et al. Corneal collagen cross-linking for treating keratoconus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;3:CD010621.
15. Barbara R, Castillo JH, Hanna R, Berkowitz E, Tiosano B, Barbara A. Keratoconus Expert Meeting, London, 2014. *J Kerat Ect Cor Dis.* 2014;3(3):141-58.
16. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Revisiting keratoconus diagnosis and progression classification based on evaluation of corneal asymmetry indices, derived from Scheimpflug imaging in keratoconic and suspect cases. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:1539-48.
17. Epstein RL, Chiu YL, Epstein GL. Pentacam HR criteria for curvature change in keratoconus and postoperative LASIK ectasia. *J Refract Surg.* 2012;28(12):890-4.
18. Mahmoud AM, Nuñez MX, Blanco C, Koch DD, Wang L, Weikert MP, et al. Expanding the cone location and magnitude index to include corneal thickness and posterior surface information for the detection of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(6):1102-11.
19. Lopes BT, Ramos IC, Faria-Correia F, Luz A, de Freitas Valbon B, Belin MW, et al. Correlation of topometric and tomographic indices with visual acuity in patients with keratoconus. *J Kerat Ect Cor Dis.* 2012;1(3):167-72.
20. Kanellopoulos AJ, Moustou V, Asimellis G. Evaluation of visual acuity, pachymetry and anterior-surface irregularity in keratoconus and crosslinking intervention follow-up in 737 cases. *J Kerat Ect Cor Dis.* 2013;2(3):95-103.
21. Suzuki M, Amano S, Honda N, Usui T, Yamagami S, Oshika T. Longitudinal changes in corneal irregular astigmatism and visual acuity in eyes with keratoconus. *Jpn J Ophthalmol.* 2007;51(4):265-9.
22. Sefic kasumovic S, Racic-Sakovic A, Kasumovic A, Pavljasevic S, Duric-Colic B, Cabric E, et al. Assessment of the tomographic values in keratoconic eyes after collagen crosslinking procedure. *Med Arch.* 2015;69(2):91-4.
23. De Sanctis U, Loiacono C, Richiardi L, Turco D, Mutani B, Grignolo FM. Sensitivity and specificity of posterior corneal elevation measured by Pentacam in discriminating keratoconus/subclinical keratoconus. *Ophthalmology.* 2008;115(9):1534-9.
24. Ambrósio Jr R, Caiado AL, Guerra FP, Louzada R, Roy AS, Luz A. Novel pachymetric parameters based on corneal tomography for diagnosing keratoconus. *J Refract Surg.* 2011;27(10):753-8.
25. Belin MW, Ambrósio R. Scheimpflug imaging for keratoconus and ectatic disease. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61(8):401-6.
26. Belin MW, Khachikian SS, Ambrósio Jr R, Salomão M. Keratoconus/ectasia detection with the oculus pentacam: Belin/Ambrósio enhanced ectasia display. *Highlights Ophthalmol.* 2007;35:5-12.
27. Orucoglu F, Toker E. Comparative analysis of anterior segment parameters in normal and keratoconus eyes generated by scheimpflug tomography. *J Ophthalmol.* 2015;2015:925414.
28. Belin MW, Duncan JK, Ambrósio Jr R, Gomes JAP. A new tomographic method of staging/classifying keratoconus: the ABCD grading system. *Int J Kerat Ect Cor Dis.* 2015;4(3):55-63.
29. Belin MW, Duncan JK. Keratoconus. The ABCD Grading System. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2016 Jan 20. [Epub ahead of print].
30. Joshua K, Duncan, Michael W, Belin, Mark Borgstrom. Assessing progression of keratoconus: novel tomographic determinants. *Duncan et al. Eye and Vision (2016) 3:6.*
31. Simon G, Ren Q, Kervick GN, Parel JM. Optics of the corneal epithelium. *Refract Corneal Surg.* 1993;9(1):42-50.
32. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M, et al. Epithelial thickness in the normal cornea: three-dimensional display with Artemis very high-frequency digital ultrasound. *J Refract Surg.* 2008;24(6):571-581.

... > segue

BIBLIOGRAFIA & SITIGRAFIA

<... segue

33. Kanellopoulos AJ, Asimellis G (2013) In vivo three-dimensional epithelial imaging of corneal epithelium in normal eyes by anterior segment optical coherence tomography: a clinical reference study. *Cornea* 32(11): 1493-1498.
34. Kanellopoulos AJ, Aslanides IM, Asimellis G. Correlation between epithelial thickness in normal corneas, untreated ectatic corneas, and ectatic corneas previously treated with CXL; is overall epithelial thickness a very early ectasia prognostic factor? *Clin Ophthalmol*. 2012;6:789-800.
35. Kanellopoulos AJ, Asimellis G Correlation between central corneal thickness, anterior chamber depth and corneal keratometry as measured by Oculyzer II (Pentacam HR) and Alcon Biograph (LenStar LS900) in pre-cataract surgery patients. In press *J Refract Surg*.
36. Kanellopoulos AJ, Asimellis G (2014) OCT-derived Comparison of Corneal Thickness Distribution and Asymmetry Differences between Normal and Keratoconic Eyes. *Cornea* 33(12): 1274-1281.
37. Kanellopoulos AJ, Asimellis G (2014) Epithelial remodeling after partial topography-guided normalization and high-fluence short-duration crosslinking (Athens protocol): Results up to 1 year. *J Cataract Refract Surg* 40(10): 1597-1602.
38. Kanellopoulos AJ, Asimellis G (2014) In Vivo 3-Dimensional Corneal Epithelial Thickness Mapping as an Indicator of Dry Eye: Preliminary Clinical Assessment. *Am J Ophthalmol* 157(1): 63-68.
39. Kanellopoulos AJ, Asimellis G (2014) Corneal Epithelial Remodeling Following Cataract Surgery: Three-Dimensional Investigation with Anterior-Segment Optical Coherence Tomography. *J Refract Surg* 30(5): 348-353.
40. Kanellopoulos AJ, Asimellis G (2014) Longitudinal postoperative lasik epithelial thickness profile changes in correlation with degree of myopia correction. *J Refract Surg* 30(3): 166-171.
41. Kanellopoulos AJ, Asimellis G (2014) Epithelial Remodeling After Femtosecond Laser-assisted High Myopic LASIK: Comparison of Stand-alone with LASIK Combined with Prophylactic High-fluence Cross-linking. *Cornea* 33(5): 463-469.
42. Reinstein DZ, Silverman RH, Trokel SL, Coleman DJ. Corneal pachymetric topography. *Ophthalmology*. 1994;101:432-438.
43. Reinstein DZ, Archer TJ, Urs R, Gobbe M, RoyChoudhury A, Silverman RH. Detection of Keratoconus in Clinically and Algorithmically Topographically Normal Fellow Eyes Using Epithelial Thickness Analysis. *J Refract Surg*. 2015 Nov;31(11):736-44. doi: 10.3928/1081597X-20151021-02.
44. J. Kanellopoulos. Diagnosing Early Keratoconus. INSERT TO CATARACT & REFRACTIVE SURGERY TODAY EUROPE JANUARY 2016.
45. Dan Z. Reinstein; Timothy E. Yap; Timothy J. Archer; Marine Gobbe; Ronald H. Silverman. Comparison of Corneal Epithelial Thickness Measurement Between Fourier-Domain OCT and Very High-Frequency Digital Ultrasound. *J Refract Surg*. 2015 Jul; 31(7): 438-445.
46. <http://www.gatinel.com/recherche-formation/keratocone-2/screening-subclinical-keratoconus-with-score-analyzer/>
47. Keratoconus Expert Meeting, London, 2014.

Coprire le necessità di protezione prolungata e di qualità visiva nei pazienti con disfunzione lacrimale

di Maurizio Rolando

La disfunzione lacrimale è una condizione molto frequente nei soggetti sopra i 40 anni, (14-30 % della popolazione) accompagnata da alterazioni anatomiche e sintomi persistenti, con impatti negativi sulla qualità della vita e della visione dei pazienti affetti; con un costo economico rilevante per il singolo e per la società in termini di oneri diretti (spese per farmaci, visite oculistiche, etc.) ed indiretti: ore di lavoro perdute, assenteismo (assenza fisica dal posto di lavoro) e presentismo (presenza sul lavoro ma con scarsa concentrazione e resa).

La malattia ha un andamento cronico, con crisi stagionali a secondo della localizzazione e l'attività del soggetto. Se non trattata prontamente tende ad andare incontro a peggioramento nel corso del tempo.

L'instabilità delle lacrime ed il danno epiteliale associati a livelli più o meno evidenti di infiammazione, sono i cardini dell'insorgenza e della progressione dei segni e dei sintomi della malattia.

A causa della multi-fattorialità della sua patogenesi ed dell'auto mantenimento per circoli viziosi, il trattamento causale è spesso molto difficile, come pure il controllo dei differenti agenti patogenetici si presenta problematico.

L'utilizzazione di sostituti lacrimali rappresenta oggi il trattamento di base delle disfunzioni lacrimali, a cui spesso vengono associate altre terapie specifiche per le caratteristiche alterazioni del sistema della superficie oculare specifiche per ogni paziente e per le condizioni del momento.

La terapia sostitutiva del paziente medio-grave

Nei pazienti con forme moderato-gravi o gravi, spesso

il tempo di permanenza sulla superficie oculare delle lacrime artificiali non è in grado di coprire le necessità del paziente, che quindi cercherà, per limitare i sintomi, di utilizzare pomate (raramente durante il giorno) o formulazioni in gel.

Il Carbopol ed i disturbi della visione

I gel più frequentemente utilizzati sono quelli a base di carbopol, o acido poliacrilico, una sostanza capace di assorbire acqua ed espandersi fino a diverse volte rispetto al volume originale. Fa parte dei così detti gel tixotropici, capaci di formare sull'occhio aggregazioni reversibili del gel con l'esistente film lacrimale, che lentamente sotto l'azione delle palpebre vengono trasformate in fluido. La tixotropia (Juhan, 1987) descrive la capacità di un materiale di mutare reversibilmente la sua struttura molecolare, sotto l'azione di forze deformanti esterne, portandosi da uno stato più denso "gel" a una più fluido "sol", ossia diminuendo la sua viscosità mediante la capacità di legarsi all'acqua presente.

I Carbomeri sono polimeri sintetici ad alta viscosità e buona capacità di trattenere l'acqua, ma tendono a bruciare seppur lievemente all'instillazione; in alcuni pazienti spesso lasciano depositi tra le ciglia dopo l'uso notturno e danno appannamento della vista dopo instillazione.

Il Carbopol 980, ad esempio, grazie al comportamento tixotropico, durante l'ammiccamento diventa più liquido (sol) e ad occhio aperto riforma sulla superficie oculare il gel.

Lo spessore e la trasparenza del gel che si riforma dipendono dal legame con i fluidi disponibili, che a loro volta dipendono dalla quantità e qualità delle lacrime

presenti sulla superficie oculare, oltre che dalla velocità con cui il gel si reidrata. E' frequente, quindi, che sulla superficie oculare, in particolare negli occhi in cui il volume lacrimale è scarso o alterato, si formino aree in cui il gel viene reidratato in modo differente, causando aree di maggiore e minore volume di gel e quindi spessori di film lacrimale differenti, con impatto negativo sulla qualità del principale diottrio oculare. Questa è l'origine dell'effetto di visione appannata che spesso accompagna l'utilizzazione di questi gel tixotropici nei pazienti con disfunzioni lacrimali significative.

Questa è anche la ragione per la quale si è cercato di trovare composti capaci di avere lo stesso effetto volumetrico del Carbopol ma minori effetti negativi sulla visione e che inoltre garantissero protezione fisica e biologica alle cellule epiteliali sottoposte allo stress iperosmolare e da frizione tipico di tutte le forme di disfunzione lacrimale ed in particolare presenti in modo rilevante nel paziente con occhio secco medio-grave e grave.

LA CARBOSSI METIL CELLULOSA (CMC)

L'attività protettiva della CMC

Protezione fisica

La CMC è un agente muco-adesivo ben conosciuto ed efficace che si lega e protegge le superfici epiteliali della cornea e della congiuntiva, a causa delle sue dimensioni molecolari non può penetrare nelle cellule ma si lega ad esse mantenendole idratate, trattenendo l'acqua sulla parete cellulare e favorendo l'effetto lubrificante ed è inoltre capace di migliorare la stabilità del film lacrimale. In uno studio che confrontava diversi polimeri utilizzati in oftalmologia quali: l'acido poliacrilico (Carbopol), la metilcellulosa, la gelatina ed il poli-etilenglicole, la CMC è risultata avere la maggiore capacità muco adesiva (capacità di aderire alle superfici mucose) grazie alla presenza del gruppo carbossilico (-COOH) e la tensione superficiale appropriata.

La capacità di aderire alla superficie oculare garantisce oltre che la costante idratazione, una protezione fisica diretta nei confronti dei traumi da microparticelle contenute nell'aria e dallo sfregamento legato all'ammiccamento.

Protezione Biologica

Oltre alla protezione fisica la CMC garantisce una protezione biologica favorendo i processi di riepitelizzazione. La CMC si lega alle cellule in coltura e stimola la riparazione corneale in vivo ed in vitro attraverso la promozione della migrazione cellulare.

L'utilizzazione di CMC promuove la riparazione epiteliale in modelli in vitro ed in vivo.

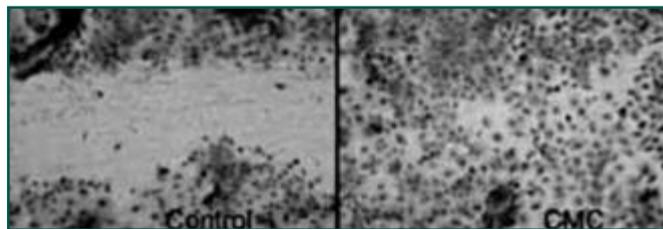


Fig.1- Effetto della CMC sulla riparazione della ferita da abrasione di strati singoli di cellule epiteliali umane in coltura. La CMC si lega alle cellule corneali in coltura per un tempo variabile tra 1 e 2,5 ore ed è ancora parzialmente presente dopo 24 ore; come l'acido ialuronico, la CMC si lega alla fibronectina ed al collagene, stimolando l'adesione a queste matrici extracellulari e favorendo lo scivolamento cellulare e la chiusura della ferita.

Si è visto in uno studio sull'animale, che la CMC promuove infatti la riparazione corneale in modo dose dipendente: l'aumento nella espressione di Zonula Occludentes-1 (ZO-1), una proteina coinvolta nella costituzione delle Tight Junctions corneali, suggerisce che la CMC sia di aiuto nell'accelerazione la generazione delle Tight Junctions epiteliali della cornea.

In particolare si è visto che le cellule cresciute in presenza di una semplice soluzione salina crescevano in modo disordinato mentre quelle cresciute in presenza di CMC avevano una disposizione molto più regolare (Fig.1).

SOLUTI COMPATIBILI: PROTEZIONE CONTRO LO STRESS CELLULARE IPEROSMOTICO (OSMOPROTEZIONE)

Un'ulteriore protezione biologica può essere ottenuta aggiungendo, alla soluzione con CMC 1% e di glicerina 0.9%, eritritolo e levocarnitina: sostanze ad attività osmoprotettiva.

L'iperosmolarità ha un effetto negativo diretto sul comportamento delle cellule epiteliali e sulla loro salute. Cellule esposte ad un ambiente iperosmolare perdono acqua, mentre l'osmolarità intracellulare aumenta proporzionalmente a quella dell'ambiente in cui si trovano; nel tentativo di compensare, nel breve termine, la perdita d'acqua.

Le cellule spesso ripristinano il loro volume attraverso osmoliti rappresentati da ioni inorganici, che tuttavia, ad livelli alti di concentrazione, diventano incompatibili con una normale funzione, causando l'apoptosi delle cellule interessate.

I soluti compatibili organici, sono piccoli soluti, utilizzati dalle cellule di numerosi organismi e tessuti sottoposti a stress osmotico al fine di mantenere il proprio volume. Sotto un perdurare dello stress osmotico, gli osmoliti

organici possono rimpiazzare gli ioni nella la regolazione del volume; infatti, è stato osservato che l'assorbimento di glicerolo o polioli può ripristinare il volume cellulare perso nelle cellule in condizioni di stress iperosmolare: l'utilizzazione di tali osmoliti è diffusa in molti tessuti dei mammiferi come il rene e cervello.

Gli osmoliti conosciuti sono aminoacidi e derivati, polioli, levocarnitina, zuccheri, metilammine e urea; a differenza degli ioni salini, sono "compatibili", cioè, non perturbano le macromolecole della cellula, sono stabilizzatori delle macromolecole, contrastando i diversi insulti e le alterazioni cellulari causate dalla perdita di acqua, conseguenti l'evaporazione o l'ambiente iperosmotico.

Questi osmoprotettori contrastano l'attività pro infiammatoria intracellulare (riduzione dell'attivazione (fosforilazione) delle chinasi MAP (MAPK) e attenuano l'aumento della fosforilazione di JNK) ed aiutano la riduzione della produzione di proteasi e mediatori infiammatori, da parte delle cellule epiteliali, in condizioni di iperosmolarità extracellulare.

I soluti compatibili, piccole molecole non ioniche di sostanze come la glicerina, eritritolo e levocarnitina possono quindi aumentare l'osmolarità delle cellule senza effetti negativi.

Mantenimento della qualità della visione

L'utilizzazione di CMC 1%, con differenti livelli di viscosità (medio ed elevato), consente di ridurre il possibile rischio di annebbiamento legato all'alto livello di concentrazione del polimero, necessario per proteggere a lungo l'epitelio dalla disidratazione e dal microtrauma indotto dal movimento palpebrale.

Il polimero aderente alla superficie oculare ed al film lacrimale, a differenza di quanto accade nei gel a base

di Carbopol, viene infatti ripetutamente liscio dal movimento palpebrale ad ogni ammiccamento, così mantiene la regolarità della sua dispersione sulla superficie corneale e non interferisce sulla qualità del diotro oculare, evitando i fastidiosi annebbiamenti visivi.

Questo nuovo gel, il primo a base di CMC 1% e soluti compatibili che offre una protezione fisica e biologica, sembra una preparazione particolarmente utile a favore:

- a) la riparazione epiteliale in tutte le forme di abrasione corneale: tra le più frequenti, quelle derivanti da estrazione di corpo estraneo
- b) nell'immediato, dopo chirurgia oftalmica che interessi la superficie oculare (specialmente in presenza di punti di sutura)
- c) per la protezione prolungata dei pazienti con sindrome dell'occhio secco medio-grave e grave, per uso sia notturno che giornaliero.

Inoltre l'assenza di carbomeri garantisce una migliore compliance da parte del paziente che all'istillazione potrà trarre vantaggio dal ridotto appannamento.

Questo tipo di prodotto sarà utile sia per uso diurno che notturno, in particolare l'effetto protettivo della formulazione sarà utile per l'uso notturno in tutte quelle patologie legate a cattiva occlusione palpebrale notturna, anche parziale, caratterizzate clinicamente dalla sofferenza epiteliale nei settori inferiori del bulbo e in tutte quelle condizioni che necessitano di mantenere un elevato volume lacrimale durante la notte (es. sindrome delle erosioni recidivanti).

Questa nuova classe di gel potrebbe fare la differenza all'interno di questo segmento di prodotti grazie alla sua composizione unica e innovativa facilitandone ed ampliandone l'uso. ■

BIBLIOGRAFIA

1. T, Hunt G, Kearney P, Kellaway IW. Mucoadhesive polymers in drug delivery systems. In: Johnson P, Lloyd-Jones JG, eds. Drug Delivery Systems: Fundamentals and Techniques. New York, NY: VCH Publ, Inc;1987:180-198.
2. Simmons PA, Garrett Q, Xu S, et al. Interaction of carboxymethylcellulose with human corneal cells. Association for Research in Vision and Ophthalmology 2006.
3. Garrett Q, Simmons PA, Xu S, et al. Carboxymethylcellulose binds to human corneal epithelial cells and is a modulator of corneal epithelial wound healing. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48:1559-67.
4. Garrett Q, Xu S, Simmons PA, et al. Carboxymethyl cellulose stimulates rabbit corneal epithelial wound healing. Curr Eye Res. 2008;33(7):567-573.
5. Ridder WH 3rd, Lamotte JO, Ngo L, Fermin J. Short-term effects of artificial tears on visual performance in normal subjects. Optom Vis Sci 2005 May;82(5):370-7. Hunt G, Kierney P, Kellaway I. Mucoadhesive polymers in drug delivery systems. New York, VCH Publications, Inc, 1987.

The International Congress of
**ADVANCED TECHNOLOGIES AND
TREATMENTS IN OPHTHALMOLOGY**

Sept 29 – Oct 1, 2016

Register now on www.icatto2016.com

SEPT 29 – OCT 1, 2016
POLITECNICO DI MILANO, MILAN, ITALY
MARK YOUR CALENDAR!



www.icatto.com

La modellistica matematica può suggerire nuovi approcci terapeutici per la cura del glaucoma ad angolo aperto

di Giovanna Guidoboni¹, Riccardo Sacco²

¹Department of Mathematical Sciences, Indiana University Purdue University

²Dipartimento di Matematica, Politecnico di Milano

Sommario

La riduzione della pressione intraoculare (IOP) è l'unica terapia ufficialmente approvata per la cura del glaucoma ad angolo aperto (OAG). Purtroppo, la natura fortemente multifattoriale dell'OAG impedisce che la riduzione dell'IOP sia da sola sufficiente ad arrestare in modo definitivo il progredire della malattia e ciò complica notevolmente lo sviluppo di nuovi metodi curativi. In questo complesso quadro clinico, la modellistica matematica può rappresentare uno strumento efficace verso una maggiore comprensione dei fattori di rischio del glaucoma in un dato paziente. In particolare, è nostro intento discutere in questo articolo come l'impiego combinato di modelli basati su principi causa-effetto e dei Big Data nell'interpretazione ed elaborazione di dati clinici, possa condurre ad un miglioramento sensibile dell'analisi di rischio individualizzata, permettendo una sempre più precoce diagnosi della patologia e una conseguente efficacia nel suo trattamento farmacologico e/o chirurgico.

Glaucoma: pressione intraoculare e altri fattori di rischio

Il principale fattore di rischio riconosciuto nella manifestazione del glaucoma ad angolo aperto (open-angle glaucoma, OAG) e nel suo successivo progredire, è un valore elevato della pressione intraoculare (intraocular pressure, IOP). Nonostante una significativa riduzione del livello di IOP con tecniche farmacologiche e/o chirurgiche, in numerosi pazienti di OAG la patologia continua a progredire. Inoltre, rispetto alla totalità dei pa-

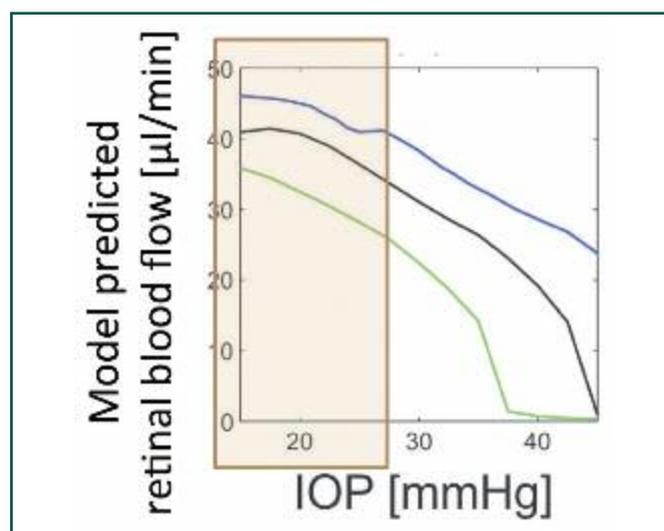


Fig. 1 - Un modello matematico è applicato allo studio quantitativo dell'influenza di variazioni di IOP (pressione intraoculare) sul flusso sanguigno nella retina in pazienti con bassa, normale e elevata pressione arteriosa (curve in verde, nero e blu, rispettivamente). I risultati mostrano che i pazienti con una bassa pressione sanguigna possono essere più soggetti al danno glaucomatoso anche a valori relativamente bassi di IOP, a causa della ridotta efficacia dei meccanismi vascolari di regolazione e all'incremento della collassabilità venosa [11].

zienti di OAG, una percentuale compresa tra il 33% e il 76.3% è affetta da quello che è denominato glaucoma a pressione normale (normal tension glaucoma, NTG), in cui il danno glaucomatoso si manifesta anche in assenza di una IOP apprezzabilmente elevata in sede dia-

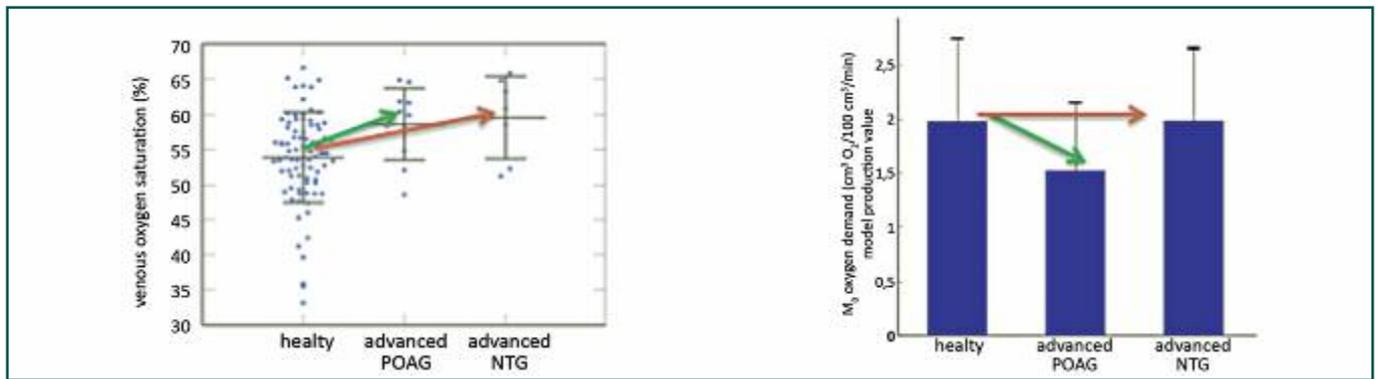


Fig. 2 - (Sinistra) Dati clinici che mostrano un aumento della saturazione di O₂ nelle vene in pazienti POAG (affetti da glaucoma ad angolo aperto primario) e NTG (affetti da glaucoma a pressione normale) rispetto a soggetti sani [14]. (Destra) Simulazioni numeriche con modelli di tipo individualizzato suggeriscono che l'aumento dei livelli di saturazione di O₂ nelle vene può essere imputato ad una diminuzione di richiesta di O₂ (M₀) nel caso di pazienti POAG a stato avanzato, ma non per pazienti NTG [13].

gnostica. Oltre all'elevata IOP, la ricerca clinica ha rilevato il possibile ruolo di molti altri fattori di rischio per il glaucoma. Tra essi menzioniamo: l'età del paziente, il sesso, la provenienza etnica, lo spessore centrale della cornea, il rapporto tra escavazione e diametro del disco, la pressione arteriosa, la pressione di perfusione oculare, la pressione intracranica e la miopia. Nonostante le numerose evidenze dell'importanza di questi fattori di rischio, non è stato però ad oggi acclarato il loro contributo relativo nel processo patologico dell'OAG.

Big Data: una straordinaria risorsa a servizio della Medicina

Il vertiginoso progresso nelle tecniche di misura e visualizzazione sta mettendo a disposizione della ricerca clinica un volume di dati in continua espansione, sia per quantità che per tipologia. Questo enorme database è quello che il National Institute of Health definisce Big Data ed include l'insieme di informazioni e dati prodotti da ricercatori, ospedali e dispositivi mobili in tutto il mondo, nelle più disparate forme, complessità, organizzazione e multimodalità. Lo studio di Big Data abbraccia una grande varietà di discipline, dall'informatica, alla statistica, al calcolo scientifico, alla modellistica matematica. In questo articolo ci focalizzeremo sulla modellistica matematica di tipo biofisico, cioè basata sulle leggi fisiche del moto dei fluidi, della deformazione dei solidi, del trasporto di massa e dell'interazione tra specie chimiche, e cercheremo di illustrare come questo nuovo paradigma di ricerca scientifica possa essere d'aiuto nella riduzione del rischio, della diagnosi e delle terapie per il glaucoma.

Una panoramica di modelli matematici biofisici per lo studio del glaucoma

L'utilizzo di modelli biofisici per razionalizzare e quan-

tificare i fenomeni di interesse nella patofisiologia dell'OAG è di lunga data. I primi modelli biofisici in grado di descrivere l'effetto della pressione sanguigna (nei capillari e nelle vene) sulla IOP erano basati sulla analogia tra circuiti elettrici ed idraulici (il concetto di resistenza idraulica) mediante la quale esprimere il bilancio tra produzione e drenaggio di umore acqueo con la cosiddetta equazione di Goldmann [1]. Più recentemente, sono stati proposti in letteratura modelli biofisici dell'IOP di complessità superiore ai precedenti, che includono l'accoppiamento tra microcircolazione ciliare, ultrafiltrazione e i meccanismi attivi di produzione e drenaggio di umore acqueo [2-5]. L'obiettivo di questi modelli è lo studio dell'efficacia dei farmaci per la riduzione della IOP e degli interventi chirurgici. Altri aspetti di grande importanza che sono stati investigati tramite l'uso di modelli biofisici comprendono la biomeccanica della testa del nervo ottico, la rimodellazione del tessuto retinico dovuta a variazioni della IOP [6] e l'emodinamica e ossigenazione dei tessuti oculari [7-14].

Modelli biofisici e glaucoma: simulazioni, predizioni e impatto clinico

A tutt'oggi, gli studi basati su modelli matematici sono spesso accolti con qualche scetticismo in oftalmologia in quanto ritenuti astratti e in qualche modo slegati dalla realtà dei pazienti nelle cliniche. E' vero però che, se utilizzati in sinergia con dati clinici, i modelli matematici biofisici sono molto promettenti in quanto possono svelare meccanismi di causa-effetto tra i fattori in gioco e persino differenziare il contributo relativo di fattori patogenici in pazienti di glaucoma. Ad esempio, numerosi studi concordano nell'identificare un'elevata IOP, una bassa pressione del sangue, una bassa pressione di perfusione oculare e una bassa pressione intracranica, come fattori di rischio per il glaucoma. Mentre la sola

applicazione dell'analisi statistica di dati si è dimostrata incapace di spiegare il modo in cui l'interazione tra questi fattori concorra a dare luogo alla malattia e al suo progredire in un dato paziente, l'uso combinato di approccio clinico e biofisico può aiutarci a risolvere il dilemma. Precisamente, in questo senso abbiamo dimostrato che: (1) pazienti con bassa pressione del sangue sono più facilmente soggetti al danno glaucomatoso, anche a valori relativamente bassi di IOP, a causa della ridotta efficacia dei meccanismi vascolari di regolazione e all'incremento della collassabilità venosa [11]; (2) un aumento della IOP o una diminuzione della pressione intracranica possono influire in ugual misura sulla biomeccanica della testa del nervo ottico, ma dare luogo a risultanze assai differenti sul flusso sanguigno retrobulbare e retinico [12]; (3) l'aumento rilevato clinicamente della saturazione di ossigeno nelle vene può essere ascritto ad una diminuzione di richiesta di ossigeno in pazienti caratterizzati da elevata IOP e ad una disfunzionalità della regolazione vascolare in pazienti NTG [13]. Questi risultati dell'uso di modelli matematici di tipo biofisico sono schematizzati nelle Figure 1 e 2.

Il futuro prossimo venturo: modelli matematici e terapia medica individualizzata per la cura del glaucoma

In questo articolo abbiamo illustrato come sia possibile, attraverso l'impiego della modellistica matematica, esplorare le complesse interazioni tra i fattori di rischio per il glaucoma. E' altresì importante osservare come, nonostante queste nuove direzioni di ricerca ed idee siano già in grado di fornire approcci e soluzioni moderne alla patologia dell'OAG, l'uso dei Big Data e dei modelli matematici di tipo biofisico in Oftalmologia sia ancora ad un livello embrionale e numerose sfide si profilano all'orizzonte nello sviluppo di modelli in grado di simulare in modo accurato le proprietà di un tessuto in vivo. Superare queste sfide richiederà nel prossimo futuro a matematici, ricercatori clinici e medici di dedicare il massimo sforzo verso la condivisione ed interpretazione dei dati disponibili, due elementi di approccio indispensabili per comprendere a pieno le potenzialità di un trattamento medico individualizzato coadiuvato dalla modellistica matematica e poterlo applicare nella quotidianità della pratica clinica. ■

BIBLIOGRAFIA

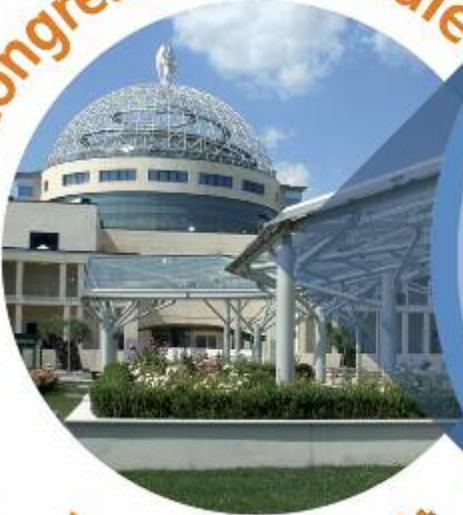
- Goldmann H. Minute volume of the aqueous in the anterior chamber of the human eye in normal state and in primary glaucoma. *Ophthalmologica* 1950;120(1-2):19-21.
- Lyubimov GA, Moiseeva IN, Stein AA. Dynamics of the intraocular fluid: Mathematical model and its main consequences. *Fluid Dynamics* 2007;42(5):684-694.
- Siggers JH, Ethier CR. *Fluid Mechanics of the Eye*. *Annu Rev Fluid Mech* 2012;44:347-72.
- R. Sacco, S. Cassani, G. Guidoboni, et al. "Modeling the coupled dynamics of ocular blood flow and production and drainage of aqueous humor", pp. 608-611 *Proceedings of the 4th Internat. Conf. on Computational and Mathematical Biomedical Engineering - CMBE2015* 29 June-1 July 2015, France. P. Nithiarasu and E. Budyn (Eds.).
- Kiel JW, Hollingsworth M, Rao R, Chen M, Reitsamer HA. Ciliary blood flow and aqueous humor production. *Prog in Retin Eye Res* 2011 Jan;30(1):1-17.
- Grytz R, Girkin CA, Libertaux V, Downs JC. Perspectives on biomechanical growth and remodeling mechanism in glaucoma. *Mech Res Commun* 2012 Jun;42:92-106.
- Harris A, Guidoboni G, Arciero JC, et al. Ocular Hemodynamics and glaucoma: the role of mathematical modeling. *Eur J Ophthalmol* 2013 Mar-Apr;23(2):139-46.
- Causin P, Guidoboni G, Malgaroli F, et al. Blood flow mechanics and oxygen transport and delivery in the retinal microcirculation: multiscale mathematical modeling and numerical simulation. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 15 (3), 525-542 (2016).
- Cassani S, Harris A, Siesky BA. Theoretical analysis of the relationship between changes in retinal blood flow and ocular perfusion pressure. *J Coupled Syst Multiscale Dyn* 2015;3(1):38-46.
- Causin P, Guidoboni G, Harris A, et al. A poroelastic model for the perfusion of the lamina cribrosa in the optic nerve head. *Math Biosci* 2014;257:33-41.
- Guidoboni G, Harris A, Cassani S, et al. Intraocular pressure, blood pressure, and retinal blood flow autoregulation: a mathematical model to clarify their relationship and clinical relevance. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014 May 29;55(7):4105-18.
- L. Carichino, G. Guidoboni, B.A. Siesky, A. Amireskandari, I. Januleviciene, A. Harris. Effect of intraocular pressure and cerebrospinal fluid pressure on the blood flow in the central retinal vessels (2014). In P. Causin, G. Guidoboni, R. Sacco and A. Harris (Eds), *Integrated Multidisciplinary Approaches in the Study and Care of the Human Eye* (pp. 59-66). Amsterdam, the Netherlands: Kugler Publications.
- Carichino L, Harris A, Guidoboni G, et al. A theoretical investigation of the increase in venous oxygen saturation levels in advanced glaucoma patients. *Journal for Modeling in Ophthalmology* 2016;1(1):64-87.
- O.B Olafsdottir, E. Vandewalle, L. Abegao Pinto, A. Geirsdottir, E. De Clerck, P. Stalmans, M.S. Gottfredsdottir, J.V. Kristjansdottir, J. Van Calster, T. Zeyen, E. Stefansson, and I. Stalmans. Retinal oxygen metabolism in healthy subjects and glaucoma patients. *Br J Ophthalmol*, 98(3):329-333, 2011.

MILANO, 16-17-18 febbraio 2017

Organizzatore:

Paolo Rama

XXI Congresso Nazionale



www.sitrac.it

Consiglio Direttivo

Presidente: P. Rama

Vicepresidente: M. Busin

Presidenti Onorari:

E. Balestrazzi, E. Dal Fiume,
A. Rapizzi

Segretario: S. Fruscella

Consiglieri: A. Caporossi,

L. Fontana, A. Franch,

L. Mastropasqua,

R. Mencucci, A. Pocobelli,

D. Ponzin, V. Scorcìa

DiBit Centro Congressi S. Raffaele, Milano

SEGRETERIA SCIENTIFICA:

*Unità Cornea e Superficie Oculare
Paolo Rama*

**SEGRETERIA ORGANIZZATIVA
E PROVIDER ECM:**

Jaka
CONGRESSI

Via della Balduina, 88

Tel. +39 06 35497114 - Fax +39 06 35341535
info@jaka.it • www.jaka.it

Teleoftalmologia Made In Italy: IGOR® il Prontoculista

di Giordano Fanton, Elisa Buschini, Lorenzo Galli

Introduzione

La telemedicina (TM) è l'approccio clinico e terapeutico al paziente attraverso l'impiego di sistemi informatici e di telecomunicazione (e-Health). Questa moderna disciplina medica rappresenta, a livello internazionale, l'ultima frontiera della diagnostica digitale e offre una opportunità estremamente valida e lowcost di screening e follow up delle principali patologie. Le sue potenzialità e applicazioni sono in continua evoluzione e vanno ben oltre a quanto inizialmente atteso dalla comunità scientifica, come sottolineato in una importante pubblicazione di The Cochrane Library del 2015. Mediante una attenta metanalisi della letteratura, in questo lavoro sono stati valutati la sensibilità, l'efficacia e la sostenibilità della TM in merito all'attività professionale e alla riorganizzazione dell'offerta sanitaria in Paesi industrializzati ed in via di sviluppo.

I risultati riportati in tale review sono molto incoraggianti ed evidenziano come l'efficacia della TM sia sovrapponibile alla medicina tradizionale face to face, avendo però l'enorme vantaggio di ampliare l'offerta specialistica sul territorio, riducendo i costi e le liste d'attesa. Già ampiamente utilizzata in molte discipline cliniche - quali la radiologia, la cardiologia, la pneumologia, la dermatologia e la medicina d'urgenza - la TM rappresenta oggi una realtà fortemente innovativa anche per l'Oculistica.

La TeleOftalmologia (TO) si è posta come principale obiettivo quello di coniugare una specialità ad alta densità tecnologica con la sempre crescente esigenza di diagnosi precoce e di attenta sorveglianza clinica di patologie potenzialmente invalidanti e largamente diffuse quali, ad esempio, la retinopatia diabetica, la degenerazione maculare legata all'età, il glaucoma cronico semplice ed il cheratocono.

Nel 2013, ad opera di SolMedTech, una interessante ed innovativa start up novarese, è stato realizzato il pri-

mo network italiano di telediagnostica oftalmologica, denominato IGOR® Il Prontoculista (acronimo di Internet Group Ophthalmology Report). Mediante questo network, i professionisti del mondo della visione possono collaborare in modo virtuoso nel primary eye care delle patologie oculari.

Inizialmente testato su centri diagnostici pilota, IGOR® è oggi una realtà hi tech in forte espansione sul territorio italiano e detiene un brevetto protetto in 58 Paesi che ha incontrato l'interesse dell'oftalmologia internazionale in occasione di una recente comunicazione al World Ophthalmology Congress 2016 di Guadalajara, in Messico.

Obiettivo

Il nostro studio ha lo scopo di valutare la sensibilità diagnostica, l'affidabilità, l'efficacia e la sostenibilità sul territorio del sistema IGOR® per quanto riguarda le malattie oculari, nonché i vantaggi offerti a specialisti e pazienti da questa innovativa web application.

Materiali e metodi

L'IGOR® network si realizza tramite la collaborazione tra centri diagnostici selezionati, IGOR® Point (IP) ed Oculisti referentari certificati, (IGOR® Specialist, IS). Il paziente, dopo essersi registrato gratuitamente ed aver creato il suo account personale protetto (www.prontoculista.com su PC, oppure su app mobile IGOR® Patient disponibile su Apple Store e Google Play), localizza l'IP geograficamente più vicino (Fig. 1 e 2).

Presso questi centri sul territorio, personale addestrato sottopone il paziente, senza prenotazione, all'esame diagnostico di cui necessita. L'esame viene quindi caricato sui server della Centrale Operativa di IGOR® e viene automaticamente allertata la rete degli IS.

Tutti gli esami vengono referatati da remoto per mezzo di semplici maschere standard firmate digitalmente dagli



Fig. 1 - Geolocalizzazione centro diagnostico

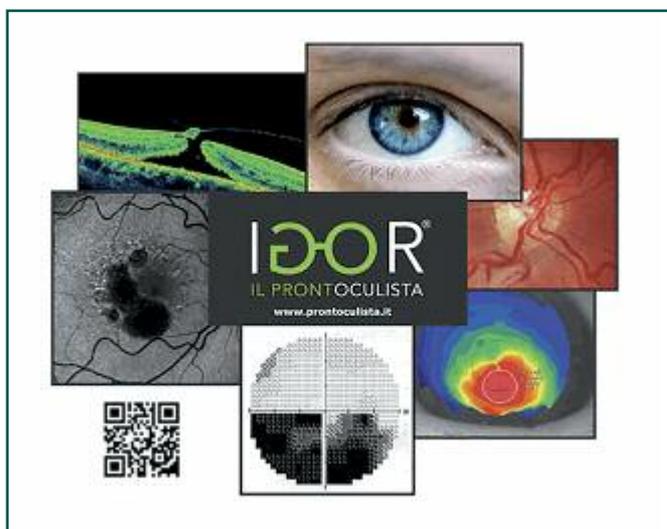


Fig. 3

IS e sono resi disponibili sull'account personale del paziente entro 72 ore. Il paziente può scegliere l'IS ed eventualmente richiedere una second opinion. L'IS, in caso di esame dubbio o di immagini di scarsa qualità, può chiederne la ripetizione a titolo gratuito. Al paziente viene sempre suggerito di lasciare un feedback sulla qualità del servizio offerto.

Periodicamente, un Comitato Etico Scientifico di Specialisti effettua sorveglianza attiva sul flusso degli esami, rivalutandone una percentuale a campione. I costi a carico del paziente sono, per policy del servizio, inferiori a quelli medi dei ticket sanitari regionali. Gli specialisti vengono retribuiti per la loro opera intellettuale direttamente dalla Centrale Operativa.

Numerosi sono gli esami che vengono offerti: tomografia a coerenza ottica (OCT), campo visivo computerizzato (CVC), retinografia digitale (RTN) e ad au-



Fig. 2 - Flow chart del sistema. Step 1: il paziente geolocalizza l'IP più vicino e si sottopone all'esame senza prenotazione. Step 2: l'esame viene caricato sui server della Centrale Operativa e viene allertata la rete di refertatori. Step 3: gli Oculisti refertano l'esame entro 72 ore e il paziente riceve immagini e referto sul suo account personale gratuito.

tofluorescenza (FAF), topografia corneale (TOPO) e digital imaging alla lampada a fessura (Pic2Ask®).

Il sistema IGOR®, dopo aver criptato i dati sensibili del paziente, è in grado di censire il flusso degli esami, registrando numerosi indici per ogni singola transazione: solo per citarne alcuni, tipo di esame effettuato, qualità delle immagini, età del paziente, patologia riscontrata e sua gravità, terapie in corso, IP, IS, tempi di refertazione e consegna, nonché indice di gradimento del paziente. Abbiamo raccolto un campione di dati randomizzato non omogeneo di 100 pazienti che hanno utilizzato IGOR® nell'anno 2015 con l'obiettivo di comprendere quale sia il reale potenziale di questo nuovo strumento dedicato al mondo della visione.

Risultati

La popolazione campione è composta per il 58% da uomini (età media 52.6 anni) e per il 42% di donne (età media 46.8 anni). La retinografia digitale e il CVC sono risultati essere gli esami diagnostici più frequentemente richiesti. La FAF, anche in virtù della minor disponibilità di macchine sul territorio, è stata invece la meno eseguita.

Tutti gli esami caricati sui server sono stati refertati entro le 72 ore garantite dal servizio. La media reale dei tempi di attesa per la ricezione del referto è stata di $29,36 \pm 1,15$ ore. Solo 2 esami sono stati rifiutati poiché le immagini diagnostiche non sono state ritenute idonee dall'IS, che ne ha chiesto la ripetizione. Ciononostante, il paziente ha ricevuto il referto del nuovo esame entro i termini previsti.

Il costo medio sostenuto dal paziente per l'esecuzione dell'esame è stato di 33,65 euro e il risparmio stimato sui prezzi dei ticket sanitari con addizionale regionale è stato di 6,53 euro, pari al 19,41% di risparmio pro capite per ogni transazione. In una scala di valori compresa tra 1 e 5 il feedback dei pazienti sul servizio offerto



Fig. 4

è stato estremamente positivo (ovvero $4,15 \pm 0,46$) e l'82% dei pazienti raccomanderebbe l'utilizzo della TO ad un conoscente. I principali indici di gradimento per il paziente sono stati sicuramente la rapidità del servizio associata all'assenza di liste d'attesa (95%), il risparmio economico (91%) e la facilità di comprensione delle maschere di refertazione brevettate del sistema IGOR®. Al fine di valutare l'accuratezza diagnostica e la sensibilità della webapplication, gli esami compresi nel campione sono stati refertati in doppio cieco ed è stata rilevata una concordanza inter-operatore pari al 95%.

Discussione

I dati sono concordi con le osservazioni presenti in letteratura in merito alla TM in altre discipline. In ambito radiologico, dermatologico, cardiologico e della medicina d'urgenza, tale tipo di approccio è ampiamente utilizzato, con feedback innegabilmente positivi. La TO si propone oggi come nuova promettente disciplina dell'e-Health per il mondo della visione.

La TO si pone come primo obiettivo quello di essere presente in modo capillare sul territorio. Questa peculiarità le consente di "alleggerire" la sanità pubblica dagli esami di primo livello che possono essere demandati, solo per la parte di acquisizione dell'imaging, ad operatori addestrati.

I vantaggi per il paziente sono numerosi: referto specialistico entro 72 ore, account personale gratuito e crittografato, nessuna prenotazione, referto standard di facile comprensione, totale tutela della privacy e tariffe molto convenienti senza alcuna lista d'attesa.

La supervisione e collaborazione degli specialisti Oculisti è a garanzia della qualità e della appropriatezza etica e deontologica della prestazione offerta. In questo modo si migliora la sorveglianza sanitaria di screening accelerando l'accessibilità alle cure grazie all'abbattimento delle liste d'attesa. Il paziente può usufruire di un servizio semplice da trovare ed utilizzare, con notevole van-

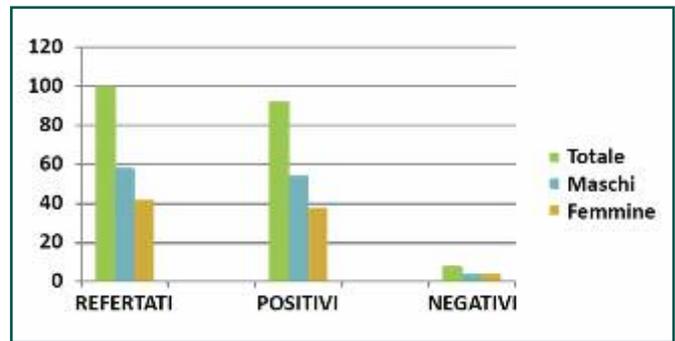


Fig. 5 - Grafico a colonne sull'esito degli esami diagnostici refertati sulla piattaforma IGOR® II Prontoculista e presi in esame nello studio.

taggio economico in termini non solo di denaro, ma anche di tempo e mobilità.

Un altro vantaggio offerto da IGOR® sta nella possibilità di creare gratuitamente un archivio digitale dello storico dei propri esami, un'innovazione che semplifica e rende più efficiente la gestione dei documenti medici sia per il personale sanitario sia, e soprattutto, per il paziente. Il professionista oculista ha a disposizione una sintetica modalità di refertazione standardizzata, totalmente tracciabile, che gli consente un dialogo più efficace con il paziente.

Ogni IS è infatti localizzabile geograficamente affinché il paziente possa richiedere, ove necessario, una consulenza specialistica e quindi proseguire l'iter diagnostico e terapeutico.

Il compenso ottenuto non risulta essere una prestazione sanitaria ma una consulenza professionale intellettuale, con oggettivi vantaggi fiscali per il professionista.

Conclusioni

La sensibilità diagnostica, l'affidabilità e la velocità sono certamente i principali indici qualitativi di questo innovativo servizio.

La TO ha peraltro il grande merito di facilitare un dialogo costruttivo fra le diverse figure professionali del mondo della visione, in cui il primo obiettivo resti sempre la salute del paziente e, proprio per questo, la qualità del servizio sia garantita da medici chirurghi, specialisti in Oftalmologia, che in questa divisione dei compiti rimane sempre l'unico responsabile della salute dei pazienti.

Già amichevolmente ribattezzata da alcuni "Oculistica 2.0", nell'era del social sharing e delle web commodities, la TO rappresenta l'adattamento ai tempi moderni dell'Oculistica, una specialità antica ma storicamente ad alto contenuto tecnologico.

Un altro fiore all'occhiello della nostra sanità e dell'eHealth made in Italy. ■

BIBLIOGRAFIA

- Bittner AK, Wykstra SL, Yoshinaga PD, et al. Telerehabilitation for people with low vision. *Cochrane Database Syst Rev* 2015.
- Chew EY, Clemons TE, Bressler SB, et al. Randomized trial of the ForeseeHome monitoring device for early detection of neovascular age-related macular degeneration. The Home Monitoring of the Eye (HOME) study design - HOME Study report number 1. *Contemp Clin Trials*. 2014;37:294-300.
- De Bats F, VannierNitenberg C, Fantino B, et al. Age-related macular degeneration screening using a nonmydriatic digital color fundus camera and telemedicine. *Ophthalmologica*2014;231:172-176.
- Fanton G., Garlaite O, Klaus N, Klaus A IGOR®: Internet Group Ophthalmology Report. Social, medical and economical evaluation on a web medical application in teleophthalmology. *Comunicazione al World Ophthalmology Congress – Guadalajara 2016*
- Fierson WM, Capone A Jr. American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology, American Association of Certified Orthoptists. Telemedicine for evaluation of retinopathy of prematurity. *Pediatrics*2015;135:238-254.
- Flodgren G, Rachas A, Farmer AJ, et al. Interactive telemedicine: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015.
- Mohammadpour M, Mohammadpour L, Hassanzad M. Smartphone Assisted Slit Lamp Free Anterior Segment Imaging: A novel technique in teleophthalmology. *Cont Lens Anterior Eye*. 2016;39:80-81.
- Newton MJ. The promise of telemedicine. *SurvOphthalmol* 2014;59:559-567.
- Owsley C, McGwin G Jr, Lee DJ, et al. Innovative Network for Sight (INSIGHT) Research Group. Diabetes eye screening in urban settings serving minority populations: detection of diabetic retinopathy and other ocular findings using telemedicine. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:174-181.
- Ribeiro AG, Rodrigues RA, Guerreiro AM, et al. A teleophthalmology system for the diagnosis of ocular urgency in remote areas of Brazil. *Arq Bras Oftalmol*2014;77:214-218.
- Sreelatha OK, Ramesh SVS. Teleophthalmology: improving patient outcomes? *Clinical Ophthalmology* 2016;10:285-295.
- Verma M, Raman R, Mohan RE. Application of teleophthalmology in remote diagnosis and management of adnexal and orbital diseases. *Indian J Ophthalmol*2009;57:381-384.
- Wilson LS, Maeder AJ. Recent Directions in Telemedicine: Review of Trends in Research and Practice. *Healthc Inform Res* 2015;21:213-222.
- Wootton R, Liu J, Bonnardot L. Assessing the quality of teleconsultations in a store-and-forward telemedicine network. *Front Public Health*. 2014 Jul 16;2:82.
- Wright HR, Diamond JP. Service innovation in glaucoma management: using a web-based electronic patient record to facilitate virtual specialist supervision of a shared care glaucoma programme. *Br J Ophthalmol*2015;99:313-317.
- www.solmedtech.it
- www.prontoculista.com

Distrofia maculare reticolare di Sjögren: case report

di Pierpaolo Patteri, Pierangelo Pintore, Chiara Contini
U.O. di Oculistica Alghero - Direttore Pierangelo Pintore

Con il termine Pattern Dystrophies si definiscono un gruppo di patologie retiniche a carico dell'Epitelio Pigmentato Retinico (EPR) aventi in comune un'alterazione genetica che interferisce a vari livelli nei processi di sintesi e smaltimento della lipofuscina.

Si riconoscono cinque tipi di distrofia retinica a "Pattern":

- Distrofia maculare vitelliforme dell'adulto (1)
- Distrofia butterfly-shaped (2)
- Fundus pulverulentus (3)
- Fundus flavimaculatus (4)
- Distrofia reticolare di Sjögren (5)

La lipofuscina è una proteina che viene sintetizzata durante il processo della visione a partire dai dischi esterni dei coni e bastoncelli. Il metabolismo dei dischi esterni dei coni e bastoncelli prevede varie tappe, con finale conversione dei costituenti le membrane dei dischi in lipofuscina, accumulata nel citoplasma dell'EPR. Un ulteriore e finale passaggio metabolico è costituito dallo smaltimento della lipofuscina, eliminata attraverso la coriocapillare nella circolazione ematica. Qualora si verifici una alterazione in una di queste fasi, a causa di una anomalia genetica, si possono avere quadri complessi di sofferenza cellulare epiteliale con distrofie maculari a Pattern. Le particolarità della disposizione della



Fig 1 - Fotografia a colori della retina. Alterata disposizione del pigmento a maglie esagonali (network), che rappresenta l'aspetto patognomonico della Distrofia maculare reticolare di Sjögren; come si può osservare tale alterazione è più evidente all'interno delle arcate vascolari principali, pur non risparmiando anche i settori retinici periferici. Si presentano nella norma la papilla ottica e l'albero vascolare.



Fig. 2 - Stessa retina dell'immagine 1 esaminata in autofluorescenza: possiamo osservare come le aree iperpigmentate che disegnano le maglie esagonali non mostrino variazioni della normale autofluorescenza, mentre la superficie contenuta all'interno appaia iperautofluorescente. Tale fenomeno sta ad indicare un accumulo di lipofuscina di entità tale da determinare la sofferenza della cellula dell'e.p.r, e comunque di entità non tale da determinare la necrosi della stessa cellula dell'e.p.r. In caso di necrosi avremo infatti osservato aree ipoautofluorescenti esattamente come si presentano i vasi o la papilla ottica (normalmente privi di lipofuscina).

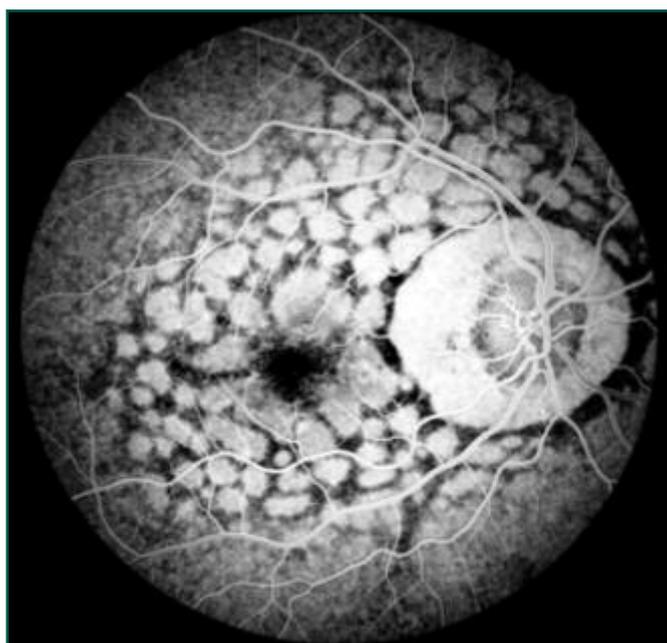


Fig. 3 - Esame fluorangiografico. E' presente una anomala trasmissione della fluorescenza: aree ipofluorescenti dovute ad effetto schermo secondario all'iperplasia pigmentaria che disegna il perimetro delle maglie esagonali e internamente alla rete esagonale aree iperfluorescenti riferibili a fenomeni di atrofia dell'e.p.r. (effetto finestra) e soprattutto all'impregnazione della fluorescina su aree di rimaneggiamento dell'e.p.r. e sulla lipofuscina accumulata all'interno delle cellule dell'e.p.r.

lipofuscina identificano le cinque forme di distrofia retinica sopraelencate.

Le distrofie a pattern hanno in comune tra di loro un'al-

terazione del genoma trasmessa con modalità autosomica dominante a penetranza incompleta e con espressività fenotipica variabile. Nella Distrofia Maculare Reticolare di Sjögren avviene, in particolare, una mutazione a carico del gene RDS situato nel braccio corto del cromosoma 6, il quale codifica la glicoproteina Periferina, la cui funzione è quella di un corretto compattamento-adesione dei dischi esterni dei fotorecettori. L'alterazione glicoproteica comporta un esagerato turnover dei dischi fotorecettoriali, un'iperproduzione di lipofuscina, con secondaria sofferenza delle cellule dell'EPR. L'aspetto oftalmoscopico del fundus presenta un'alterazione pigmentaria simile ad una rete a maglie esagonali.

Non è noto perché il pigmento assuma una tale disposizione geometrica. E' parere degli autori che alla base vi siano i differenti rapporti metabolici selettivi tra cellule dell'EPR e la coriocapillare. Le cellule dell'EPR fisiologicamente danneggiate con ridotte capacità di smaltire la lipofuscina in eccesso vanno incontro a iperpigmentazione.

L'aumento turnover sottopone le cellule ad accumuli e/o smaltimenti differenziati, causa probabile del diverso aspetto oftalmoscopico. I quadri tomografici non sono patognomonici ed univoci, e non permettono una diagnosi Hi-Tech differenziale di certezza. Gli aspetti oftalmoscopici e fluorangiografici della Distrofia maculare reticolare di Sjögren sono riccamente documentati in letteratura; le immagini OCT e in autofluorescenza sono meno diffuse e studiate, attualmente oggetto d'in-

dagine da più parti. Descriviamo un Case Report, dove FAG e foto a colori del fundus sono accompagnate da immagini in autofluorescenza e OCT.

Il caso in esame riguarda una paziente di sesso femminile (C.C.) di 14 anni.

Esame obbiettivo

- OO: Segmento anteriore nella norma, mezzi diottrici trasparenti
- OOt_a 14 mmHg
- OO Fundus (Fig. 1): alterazioni dell'EPR diffuse al polo posteriore con disposizione a "network" a maglie esagonali
- OD_{vc}: 10/10
- OS_{vc}: 10/10

Diagnostica Strumentale (Fig. 2-3-4)

L'esame con Autofluorescenza rende evidente in entrambi gli occhi delle aree esagonali iperautofluorescenti. Si tratta di aree in cui le cellule dell'EPR sono ricche di lipofusina con accumuli significativi tali da mostrare segni di sofferenza. Un aspetto clinicamente positivo è l'assenza di aree ipoautofluorescenti; se presenti, avrebbero indicato la necrosi della cellula dell'EPR, evento che può verificarsi qualora l'accumulo di questa sostanza di scarto dovesse superare una soglia non nota.

L'esame OCT mostra in ambo gli occhi irregolarità del profilo EPR-coriocapillare con buona trasmissione del segnale a livello corioideale. Sono, infatti, visibili i grandi vasi di Haller e i piccoli vasi di Sattler, come si osserva in condizione di iniziale atrofia dell'EPR per effetto di backscattering.

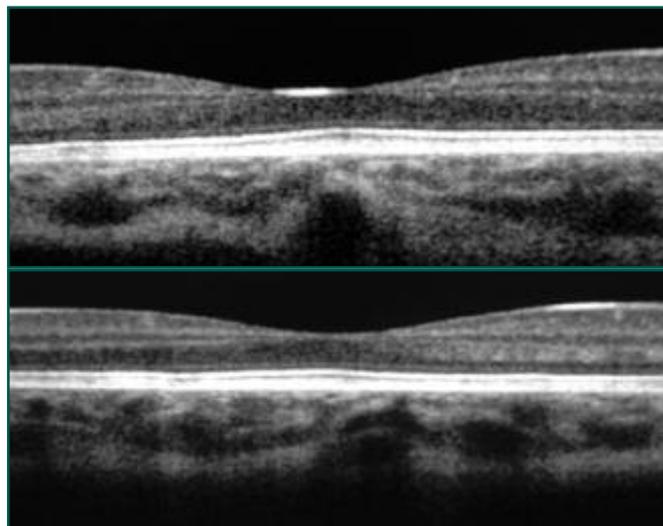


Fig 4 - Esame OCT.

Premesso che non è descritto un Pattern OCT tipico della Distrofia Maculare reticolare di Sjögren, ciò che possiamo osservare è l'irregolarità del profilo EPR-coriocapillare con buona trasmissione del segnale a livello corioideale. Sono, infatti, visibili i grandi vasi di Haller e i piccoli vasi di Sattler, come si osserva in condizione di iniziale atrofia dell'EPR per effetto di backscattering.

A termine di questo Case Report pensiamo che, per la sua peculiarità, il quadro oftalmoscopico rimane l'esame più importante ai fini diagnostici. Tuttavia gli esami OCT e con autofluorescenza, se eseguiti di routine, possono rappresentare un valido supporto ed aprire nuove strade per comprendere meglio e prima le iniziali alterazioni anatomiche dell'EPR, specialmente con il futuro supporto delle ottiche adattive. ■

BIBLIOGRAFIA

- Sjögren H. Dystrophia Reticularis Laminae Pigmentosae Retinae. Acta Ophthalmol. 1950;28:279-295.
- Zhang K, Garibaldi DC, Li Y, et al. Butterfly-Shaped Pattern Dystrophy: A Genetic, Clinical, and Histopathological report. Ophthalmic Mol Genet. 2002;120:485-490
- Gass JDM. A clinicopathologic study of a peculiar foveomacular dystrophy. Trans Am Ophthalmol Soc 1974; 72: 139-156.
- Deutman, A. F., van Blommestein, J. D. A., Henkes, H. E., Waardenburg, P. J., Solleveld-van Driest, E. Butterfly-shaped pigment dystrophy of the fovea. Arch. Ophthalmol. 83: 558-569, 1970.
- Kim RY, Dollfus H, Keen TJ, et al. Autosomal Dominant Pattern Dystrophy of the Retina Associated with a 4-basepair insertion at Codon 140 in the Peripherin/RDS gene. Arch Ophthalmol. 113, 451-455.
- Boon CJ, van Schooneveld MJ, den Hollander AI, et al. Mutations in the peripherin/RDS gene are an important cause of multifocal pattern dystrophy simulating STGD1/fundus flavimaculatus. Br J Ophthalmol. 2007;91:1504-1511.
- Theischen M, Schilling H, Steinhorst UH. EOG in adult vitelliform macular degeneration, butterfly-shaped pattern dystrophy and Best disease. Ophthalmologie. 1997;94:230:233.
- Boon CF, Klevering B, den Hollander AI, et al. Clinical and Genetic Heterogeneity in Multifocal Vitelliform Dystrophy. Arch Ophthalmol. 2007;125(8):1100-1106. doi:10.1001/archoph.125.8.1100.
- Furino C, Boscia F, Cardascia N, et al. Fundus autofluorescence, optical coherence tomography and visual acuity in adult-onset foveomacular dystrophy. Ophthalmologica. 2008;222:240-244.
- Parodi MB, Iacono P, Pedio M, et al. Autofluorescence in adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy. Retina. 2008;28:801-807.

IL POTERE DI PRESERVARE LA VISTA

AZARGA[®]

brinzolamide 10 mg/mL + timololo 5 mg/mL collirio, sospensione



Azarga[®]: un trattamento
efficace e confortevole per ridurre la PIO¹

1. Manni G. et al.; J Glaucoma 2009; 18 (4): 293-300.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE. AZARGA 10 mg/mL + 5 mg/mL collirio, sospensione. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Un ml di sospensione contiene 10 mg di brinzolamide e 5 mg di timolo (come timolo maleato). Eccezioni: con effetti noti. Un ml di sospensione contiene 0,10 mg di benzalconio cloruro. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Collirio, sospensione (collirio). Sospensione uniforme da bianca a biancastra, pH 7,2 (circa). **4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1 Indicazioni terapeutiche.** Riduzione della pressione intraoculare (PIO) in pazienti adulti con glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare per i quali la monoterapia produce una riduzione della PIO insufficiente (vedere paragrafo 5.1). **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** Posologia. Usi negli adulti, inclusi gli anziani. La dose è di una goccia di AZARGA nel sacco congiuntivale dell'occhio affetto due volte al giorno. L'assorbimento sistemico viene ridotto occludendo il condotto naso lacrimale e abbassando la palpebra per 2 minuti. In questo modo si può ottenere la riduzione degli effetti indesiderati sistemici e l'aumento dell'attività locale (vedere paragrafo 4.4). Se si salta una dose, proseguire il trattamento con la dose successiva come programmato. La dose non dovrà essere superiore ad una goccia due volte al giorno per occhio affetto. Quando AZARGA viene usato in sostituzione di un altro medicinale antiglaucoma, si deve interrompere la somministrazione dell'altro medicinale ed iniziare la terapia con AZARGA il giorno successivo. Popolazioni speciali. Popolazione Pediatrica. La sicurezza e l'efficacia di AZARGA nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili. Compromissione epatica e renale. Non sono stati condotti studi con AZARGA o colliri contenenti timolo 5 mg/ml in pazienti con compromissione epatica o renale. Non è necessaria alcuna modifica del dosaggio in pazienti con compromissione epatica o in pazienti con compromissione renale. AZARGA non è stato studiato in pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) o in pazienti con acidosi ipercloremica (vedere paragrafo 4.3). Poiché la brinzolamide ed il suo metabolita principale sono escreti in modo predominante dal rene, AZARGA è controindicato in pazienti con compromissione renale grave (vedere paragrafo 4.3). AZARGA deve essere usato con cautela in paziente con grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.4). **Modo di Somministrazione.** Per uso oftalmico. I pazienti devono essere informati di agitare bene il flacone prima dell'uso. Dopo aver tolto il tappo, se l'anello di sicurezza si è allentato rimuovere prima di usare il prodotto. Per impedire la contaminazione della punta del flacone contagocce e della soluzione, si deve dare attenzione a non toccare le palpebre, le aree circostanti o altre superfici con la punta contagocce del flacone. Istruire i pazienti a conservare il flacone ben chiuso quando non lo si utilizza. In caso di uso concomitante di più di un medicinale per uso oftalmico, i medicinali devono essere somministrati con un intervallo di almeno 5 minuti. Gli unguenti oftalmici devono essere somministrati per ultimi.

4.3 Controindicazioni. Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti. • ipersensibilità ad altri beta-bloccanti. • ipersensibilità alle sulfonamidi (vedere paragrafo 4.4). • Malattia reattiva delle vie aeree, inclusi asma bronchiale e un'anamnesi di asma bronchiale, pneumopatia ostruttiva cronica grave. • Bradicardia sinusale, sindrome del seno malato, blocco seno-atriale, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado non controllato con pace maker. • insufficienza cardiaca manifesta o shock cardiogeno. • Rinite allergica grave. • Acidosi ipercloremica (vedere paragrafo 4.2). • Compromissione renale grave. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.** Effetti sistemici. • La brinzolamide e il timolo vengono assorbiti per via sistemica. A causa della componente beta-bloccante adrenergica del timolo, possono verificarsi gli stessi tipi di reazioni avverse cardiovascolari, polmonari ed altre reazioni indesiderate osservate con le sostanze beta-bloccanti adrenergiche somministrate per via sistemica. L'incidenza di reazioni avverse sistemiche dopo somministrazione oftalmica topica è inferiore rispetto a quella rilevata dopo somministrazione sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico vedere paragrafo 4.2. • Nei pazienti trattati con AZARGA si possono riscontrare reazioni di ipersensibilità comuni a tutti i derivati delle sulfonamidi, poiché il medicinale è assorbito a livello sistemico. **Patologie Cardiovascolari.** In pazienti con malattie cardiovascolari (per esempio cardiopatia coronarica, angina di Prinzmetal e insufficienza cardiaca) ed ipertensione, la terapia con i beta-bloccanti deve essere valutata criticamente e deve essere presa in considerazione la terapia con altri principi attivi. In pazienti con malattie cardiovascolari devono essere monitorati segni di peggioramento di tali malattie e reazioni indesiderate. A causa dell'effetto negativo sul tempo di conduzione, i beta-bloccanti possono essere somministrati con cautela in pazienti con blocco cardiaco di primo grado. **Disturbi vascolari.** I pazienti con gravi alterazioni/disturbi circolatori periferici (per esempio gravi forme di malattia di Raynaud) o di sindrome di Raynaud) devono essere trattati con cautela. **Iperidrosismo.** I beta-bloccanti possono anche mascherare i segni dell'iperidrosismo. **Debolezza muscolare.** È stato riportato che i medicinali beta-bloccanti adrenergici aumentano a debolezza muscolare correlata ad alcuni sintomi della miastenia (es. diplopia, otosi e insufficienza cardiaca generalizzata). **Patologie respiratorie.** Sono state riportate reazioni respiratorie. Inclusa morte dovuta a broncospasmo in pazienti con asma, a seguito della somministrazione di alcuni beta-bloccanti oftalmici. In pazienti con malattia polmonare ostruttiva cronica da lieve a moderata AZARGA deve essere usato con cautela e solo se il beneficio potenziale supera il rischio potenziale. **Iperglicemia/diabete.** I beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela in pazienti soggetti ad ipoglicemia spontanea e in pazienti affetti da diabete latente, in quanto i beta-bloccanti possono mascherare i segni ed i sintomi dell'ipoglicemia acuta. **Disturbi dell'equilibrio acido-base.** AZARGA contiene brinzolamide, una sulfonamide. Con la somministrazione per via topica possono verificarsi gli stessi tipi di reazioni avverse che sono attribuiti alle sulfonamidi. **Disturbi dell'equilibrio acido-base** sono stati riportati con l'uso orale di inibitori dell'anidrasi carbonica. Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti a rischio di compromissione renale a causa del possibile rischio di acidosi metabolica. Sospendere l'uso di questo medicinale, se si osservano segni di reazioni gravi o di ipersensibilità. **Protezione mentale.** Gli inibitori dell'anidrasi carbonica orali possono pregiudicare la capacità di svolgere compiti che richiedono prontezza mentale o coordinazione fisica. AZARGA è assorbito a livello sistemico e quindi questo può accadere in seguito a somministrazione topica. Reazioni anafilattiche. Durante l'assunzione di beta-bloccanti, i pazienti con un'anamnesi di atopia o di reazione anafilattica grave ad una pluralità di allergeni possono essere più reattivi al contatto ripetuto con tali allergeni e possono non rispondere alle dosi usuali di adrenalina impiegata per il trattamento di reazioni anafilattiche. **Distacco di cornea.** È stato riportato distacco di cornea in seguito a somministrazione di terapia per la riduzione della produzione di umore acqueo (per esempio timolo, acetazolamide) dopo procedura filtrante. **Anestesia chirurgica.** Le preparazioni oftalmologiche beta-bloccanti possono bloccare gli effetti sistemici beta-agonisti per esempio dell'adrenalina. L'anestesiologo deve essere informato quando il paziente sta assumendo timolo. **Terapia concomitante.** L'effetto sulla pressione intra-oculare o gli effetti sistemici noti dei beta-bloccanti possono essere potenziati quando il timolo viene somministrato a pazienti che ricevono già un agente beta-bloccante sistemico. La risposta di tali pazienti deve essere attentamente monitorata. L'uso topico di due agenti beta-bloccanti adrenergici o di due inibitori dell'anidrasi carbonica non è raccomandato (v. paragrafo 4.5). In pazienti in terapia con AZARGA e un inibitore dell'anidrasi carbonica per via orale potrebbero manifestarsi effetti additivi degli stessi tipi di reazioni avverse che sono attribuiti alle sulfonamidi. La somministrazione concomitante di AZARGA e inibitori dell'anidrasi carbonica per via orale non è stata studiata e non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5). **Effetti oculari.** Esiste una esperienza limitata con AZARGA nel trattamento di pazienti con glaucoma pseudofisico o pigmentario. Si deve prestare attenzione nel trattare questi pazienti ed è raccomandato monitorare strettamente la PIO. AZARGA non è stato studiato in pazienti con glaucoma ad angolo stretto e il suo utilizzo non è raccomandato in questi pazienti. I beta-bloccanti oftalmici possono causare secchezza oculare. I pazienti con malattie corneali devono essere trattati con cautela. Il possibile ruolo della brinzolamide sulla funzione dell'endotelio corneale di pazienti con cornee compromesse (in particolare in pazienti con bassa conta cellulare endoteliale) non è stato studiato. Non sono stati studiati in modo specifico pazienti portatori di lenti a contatto e, in questi pazienti, è raccomandato un attento monitoraggio durante l'uso di brinzolamide, poiché gli inibitori dell'anidrasi carbonica possono alterare l'idratazione corneale e l'uso di lenti a contatto potrebbe aumentare i rischi per la cornea. Si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti con cornee compromesse, così come i pazienti con diabete mellito o distrofie corneali. AZARGA può essere usato mentre si usano lenti a contatto sotto stretta osservazione (vedere sotto "Benzalconio cloruro", Benzalconio cloruro). AZARGA contiene benzalconio cloruro che può causare irritazione oculare e di cui è nota l'azione di scolorimento delle lenti a contatto morbide. Il contatto con lenti a contatto morbide deve essere evitato. I pazienti devono essere informati di togliere le lenti a contatto prima dell'applicazione di AZARGA e di attendere 15 minuti dopo l'instillazione della dose prima di reinserirle. È stato inoltre riportato che il benzalconio cloruro causa cheratopatia puntata o cheratopatia tossica ulcerata. È richiesto un attento monitoraggio in caso di uso frequente o prolungato. **Compromissione epatica.** AZARGA deve essere usato con cautela in pazienti con grave compromissione epatica. **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione.** Non sono stati effettuati studi di interazione tra farmaci con AZARGA. AZARGA contiene brinzolamide, un inibitore dell'anidrasi carbonica e, sebbene somministrato per via topica, viene assorbito a livello sistemico. **Disturbi dell'equilibrio acido-base** sono stati riportati con l'uso orale di inibitori dell'anidrasi carbonica. La possibilità di interazione deve essere considerata in pazienti in terapia con AZARGA. Esiste la possibilità di un effetto additivo sugli effetti sistemici noti della inibizione della anidrasi carbonica in pazienti trattati con inibitori orali dell'anidrasi carbonica e colliri contenenti brinzolamide. La somministrazione concomitante di colliri contenenti brinzolamide ed inibitori orali della anidrasi carbonica non è raccomandata. Gli isoenzimi del citocromo P-450 responsabili del metabolismo della brinzolamide includono CYP3A4 (il principale), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 e CYP2C9. Si prevede che gli inibitori di CYP3A4 come itraconazolo, itraconazolo, ciclosporina, ritonavir e itraconazolo possano inibire il metabolismo della brinzolamide attraverso CYP3A4. È necessario prestare attenzione se si usano contemporaneamente gli inibitori CYP3A4. Tuttavia, dato che l'eliminazione avviene principalmente per la via renale, l'accumulo di brinzolamide è poco probabile. La brinzolamide non è un inibitore degli isoenzimi del citocromo P-450. Potrebbero manifestarsi effetti additivi quali ipotensione e/o bradicardia marcata nei casi in cui un beta-bloccante in soluzione oftalmica venga somministrato in concomitanza con calcio-antagonisti orali, agenti beta-bloccanti adrenergici, antiaritmici (incluso amiodarone), glicosidi digitali, paracetamolo, guanetidina. I beta-bloccanti possono ridurre la risposta alla adrenalina usata per il trattamento di reazioni anafilattiche. Si deve prestare particolare attenzione in pazienti con una storia di atopia o anafilassi (vedere paragrafo 4.4). La reazione ipertensiva all'improvvisa sospensione di clonidina può essere potenziata quando si assumono agenti beta-bloccanti. Si raccomanda cautela nell'uso concomitante di questo medicinale con la clonidina. Durante il trattamento combinato con gli inibitori CYP2D6 (ad es. chinidina, fluoxetina, paroxetina) e il timolo è stato riportato un potenziamento del beta-blocco sistemico (ad es. riduzione della frequenza cardiaca, depressione). Si raccomanda cautela. I beta-bloccanti possono potenziare l'effetto ipoglicemico degli agenti antidiabetici. I beta-bloccanti possono mascherare segni e sintomi di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4). Occasionalmente è stata riportata miopia in seguito all'uso concomitante di beta-bloccanti oftalmici e adrenalina (epinefrina). **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento.** **Gravidanza.** Non ci sono dati adeguati relativi all'uso oftalmico di brinzolamide e timolo nelle donne in gravidanza. Studi condotti sugli animali con brinzolamide hanno mostrato tossicità riproduttiva in seguito a somministrazione per via sistemica, vedere paragrafo 5.3. AZARGA non deve essere usato durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità. Per ridurre l'assorbimento sistemico vedere paragrafo 4.2. Studi epidemiologici non hanno evidenziato effetti malformativi ma mostrano un rischio di ritardo nella crescita intra-uterina quando i beta-bloccanti sono somministrati per via orale. In aggiunta, quando i beta-bloccanti sono stati somministrati fino al momento del parto, nei neonati sono stati osservati segni e sintomi degli effetti dei beta-bloccanti (per esempio bradicardia, ipotensione, distress respiratorio e ipoglicemia). Se AZARGA è somministrato fino al momento del parto, il neonato deve essere attentamente monitorato nei primi giorni di vita. **Allattamento.** Non è noto se la brinzolamide per via oftalmica sia escreti nel latte materno umano. Studi condotti sugli animali hanno mostrato escrezione di brinzolamide nel latte materno in seguito a somministrazione per via orale, vedere paragrafo 5.3. I beta-bloccanti vengono escreti nel latte materno. Tuttavia, alle dosi terapeutiche di somministrazione del timolo in collirio, è improbabile che nel latte materno siano presenti quantità sufficienti a produrre i sintomi clinici dei beta-bloccanti nel bambino. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2. Un rischio per i lattanti non può comunque essere escluso. La decisione di sospendere l'allattamento o la terapia con AZARGA va presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino ed il beneficio della terapia per la donna. **Fertilità.** I dati pre-clinici non evidenziano alcun effetto di brinzolamide o timolo sulla fertilità maschile o femminile. Non ci si attende effetti sulla fertilità maschile o femminile con l'uso di AZARGA. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** AZARGA ha una influenza trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. L'arrenebbimento transitorio della vista, nonché altri disturbi della visione, possono pregiudicare la capacità di guidare o utilizzare macchinari. Se al momento dell'instillazione si verifica un annebbimento della vista, il paziente deve attendere che la vista torni nitida prima di guidare o utilizzare macchinari. Gli inibitori dell'anidrasi carbonica possono diminuire la capacità di eseguire operazioni che richiedono attenzione mentale e/o coordinazione fisica (vedere paragrafo 4.4). **4.8 Effetti indesiderati.** **Replano del profilo di sicurezza.** Negli studi clinici, le reazioni avverse più comuni sono state visione offuscata, irritazione oculare e dolore oculare, che si sono verificate approssimativamente nel 2% fino al 7% dei pazienti. **Tabella delle reazioni avverse.** Le seguenti reazioni avverse sono state riportate durante gli studi clinici e la sorveglianza post-marketing con AZARGA ed i singoli componenti brinzolamide e timolo. Esse sono classificate in base alla seguente convenzione: molto comune (> 1/10), comune (da > 1/100 a < 1/10), non comune (da > 1/1.000 a < 1/100), rara (da > 1/10.000 a < 1/1000), molto rara (< 1/10.000) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Termini Preferiti MedDRA
Infezioni ed infestazioni	Non nota: neostingite ² , faringite ² , sinusite ² , rinite ²
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non nota: conta eritrocitaria diminuita ² , dolore ematico aumentato ²
Disturbi del sistema immunitario	Non nota: anafilassi ² , reazioni allergiche sistemiche che inducono angioedema ² , rash localizzato e generalizzato ² , ipersensibilità ² , orticaria ² , prurito ²
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non nota: ipoglicemia ²
Disturbi psichiatrici	Non comune: insonnia ² Non nota: depressione ² , perdita di memoria ² , apatia ² , umore depresso ² , calo della libido ² , incubi ² , nervosismo ²
Patologie del sistema nervoso	Comune: diplopia ² Non nota: ischemia cerebrale ² , accidente cerebrovascolare ² , sincope ² , aumento di segni e sintomi della miastenia grave ² , sonnolenza ² , distruzione motoria ² , amnesia ² , compromissione della memoria ² , paresi ² , tremore ² , incoscienza ² , agnosia ² , capogiro ² , cefalea ²
Patologie dell'occhio	Comune: visione offuscata ² , dolore oculare ² , irritazione oculare ² Non comune: erosione corneale ² , cherato puntata ² , fotofobia ² , occhi secchi ² , secrezione oculare ² , prurito oculare ² , sensazione di corpo estraneo negli occhi ² , premea oculare ² , iperemia della sclera ² , aumento della lacrimazione ² , effetto Tyndall in camera anteriore ² , iperemia congiuntivale ² , eritema della palpebra ²
	Non nota: rapporto favorevole del nervo ottico aumentato ² , distacco di cornea a seguito di chirurgia filtrante ² (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego), cherato ² , cheratocone ² , difetto epiteliale della cornea ² , patologia dell'epitelio corneale ² , aumento della pressione intraoculare ² , deposito oculare ² , colorazione della cornea ² , edema corneale ² , diminuita sensibilità della cornea ² , congiuntivite ² , meliorite ² , dilatazione ² , abbassamento ² , fotopsia ² , notte acuta visiva ² , compromissione della vista ² , prurito ² , fastidio oculare ² , cheratoconjuntivite secca ² , ipotesia dell'occhio ² , pigmentazione della sclera ² , disti sottocongiuntivali ² , disturbo visivo ² , gonfiore oculare ² , allergia oculare ² , maculopatia ² , disturbo papilare ² , edema papilare ² , ptosi ²

Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non nota: vertigini ¹ , tinnito ²
Patologie cardiache	Non nota: arresto cardiaco ² , insufficienza cardiaca ² , insufficienza cardiaca congestizia ² , blocco atrioventricolare ² , sofferenza cardio-respiratoria ² , angina pectoris ² , bradicardia ²³ , frequenza cardiaca irregolare ² , aritmia ²³ , palpitazioni ²³ , tachicardia ² , frequenza cardiaca aumentata ² , dolore al petto ² , edema ²
Patologie vascolari	Non comune: pressione arteriosa ridotta ¹ Non nota: ipotensione ² , ipertensione ² , pressione arteriosa aumentata ¹ , fenomeno di Raynaud ² , mani e piedi freddi ²
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune: tosse ¹ Non nota: broncospasmo ² (prevalentemente in pazienti con preesistente malattia broncospastica), dispnea ² , asma ² , epistassi ¹ , iperattività bronchiale ² , irritazione della gola ² , congestione nasale ² , congestione del tratto respiratorio superiore ² , perdita retro nasale ² , stamuto ² , secchezza nasale ²
Patologie gastroenteriche	Non nota: vomito ²³ , dolore addominale superiore ² , dolore addominale ² , diarrea ² , bocca secca ² , nausea ² , esofagite ² , dispepsia ² , fastidio addominale ² , fastidio allo stomaco ² , evacuazioni frequenti ² , patologia gastroenterica ² , ipocoesia orale ² , parestesia orale ² , flatulenza ²
Patologie epatobiliari	Non nota: test di funzione epatica anormale ²
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non nota: orticaria ² , eruzione maculo-papulosa ² , prurito generalizzato ² , tensione della cute ² , dermatite ² , alopecia ² , eruzione cutanea psoriasiforme e esacerbazione della psoriasi ² , rash ² , eritema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non nota: mialgia ² , spasmi muscolari ² , artroalgia ² , dolore alla schiena ² , dolore alle estremità ²
Patologie renali e urinarie	Non nota: dolore ai reni ² , polichituria ²
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non nota: disfunzione erettile ² , disfunzione sessuale ² , calo della libido ²
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non nota: dolore al petto ² , dolore ² , affaticamento ² , astenia ²³ , malessere ² , fastidio al petto ² , sentirsi strano ² , sentirsi nervoso ² , irritabilità ² , edema periferico ² , residuo di farmaco ²
Esami diagnostici	Non comune: aumento del potassio nel sangue ² , lattacido degenesi ematica aumentata ²

¹Reazioni avverse osservate per Azarga; ²Reazioni avverse addizionali osservate con timololo in monoterapia; ³Reazioni avverse addizionali osservate con brinzolamide in monoterapia

Descrizione delle reazioni avverse selezionate. La disgeusia (sapore amaro o inacidito in bocca in seguito all'instillazione) è risultata una reazione avversa manifestatasi con frequenza a livello sistemico associata all'uso di AZARGA durante gli studi clinici. Ciò è probabilmente dovuto al passaggio del collirio nel nasofaringe attraverso il canale nasolacrimale ed è attribuibile alla brinzolamide. L'occlusione nasolacrimale o la leggera chiusura della palpebra dopo l'instillazione può aiutare a ridurre i verificarsi di questo effetto (vedere paragrafo 4.2). AZARGA contiene brinzolamide, una sulfonamide inibitrice dell'anidrasa carbonica con assorbimento sistemico. Effetti gastroenterici, sul sistema nervoso, ematologici, renali e metabolici sono generalmente associati agli inibitori sistemici dell'anidrasa carbonica. Lo stesso tipo di reazioni avverse attribuiti agli inibitori orali dell'anidrasa carbonica sono possibili con la somministrazione topica. Il timololo viene assorbito nella circolazione sistemica. Questo può causare reazioni avverse simili a quelle rilevate con medicinali beta bloccanti sistemici. Le reazioni indesiderate elencate includono reazioni riscontrate nella classe dei beta-bloccanti oftalmici. Ulteriori reazioni indesiderate associate all'uso dei singoli componenti che potrebbero verificarsi con AZARGA sono incluse nella tabella riportata sopra. L'incidenza di reazioni avverse sistemiche dopo somministrazione oftalmica topica è inferiore rispetto a quella rilevata dopo la somministrazione sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico vedere paragrafo 4.2. Popolazione pediatrica. L'uso di AZARGA non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 16 anni di età a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia. Segnalazione delle reazioni avverse sospette. La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/rispondi>. **4.9 Sovradosaggio.** In caso di ingestione accidentale, i sintomi del sovradosaggio da beta bloccanti possono includere bradicardia, ipotensione, insufficienza cardiaca e broncospasmo. In caso di sovradosaggio con AZARGA collirio, il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. A causa della brinzolamide, possono verificarsi squilibrio elettrolitico, sviluppo di uno stato di acidosi e possibili effetti a livello del sistema nervoso centrale. Devono essere tenuti sotto controllo i livelli di elettroliti nel siero (in modo particolare il potassio) ed i livelli di pH del sangue. Gli studi hanno evidenziato che il timololo non si dializza prontamente. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche.** Categoria farmacoterapeutica: Oftalmologici, Preparati antiglaucoma e miotici. Codice ATC: S01ED51. Meccanismo d'azione. AZARGA contiene due principi attivi: brinzolamide e timololo malato. Questi due componenti riducono la pressione intraoculare (PIO) elevata principalmente riducendo la secrezione di umore acqueo, ma attraverso meccanismi di azione differenti. L'effetto combinato di questi due principi attivi determina una ulteriore riduzione della PIO rispetto alla singola assunzione di ciascun componente. La brinzolamide, è un potente inibitore dell'anidrasa carbonica umana II (CA-II), l'isoenzima predominante nell'occhio. L'inibizione dell'anidrasa carbonica a livello dei processi ciliari dell'occhio diminuisce la secrezione dell'umore acqueo, presumibilmente con un rallentamento della formazione di ioni bicarbonato con conseguente riduzione del trasporto di sodio e fluido. Il timololo è un agente bloccante adrenergico non selettivo che non svolge attività simpaticomimetica intrinseca, attività depressiva diretta a livello del miocardio o attività stabilizzante di membrana. Studi di tonografia e fluorotomografia sull'uomo indicano che la sua azione predominante è correlata a una riduzione della formazione di umore acqueo e a un leggero aumento della facilità di deflusso. **Effetti farmacodinamici. Effetti clinici.** In uno studio clinico controllato a dodici mesi in pazienti con glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare che, in base all'opinione dello sperimentatore potevano trarre beneficio da una terapia combinata e che presentavano una pressione intraoculare media al basale compresa tra 25 e 27 mmHg, l'effetto di riduzione della pressione intraoculare media di AZARGA somministrato due volte al giorno è risultato compreso tra 7 e 9 mmHg. La non inferiorità di AZARGA rispetto a dorzolamide 20 mg/ml + timololo 5 mg/ml nella riduzione della PIO media è stata dimostrata a tutti gli intervalli temporali a tutte le visite. In tre studi clinici controllati, l'instillazione oculare dopo instillazione di AZARGA è risultato significativamente inferiore rispetto al fastidio avvertito in seguito all'instillazione di 20 mg/ml di dorzolamide + 5 mg/ml di timololo. **5.2 Proprietà farmacocinetiche. Assorbimento.** In seguito a somministrazione topica oculare, brinzolamide e timololo vengono assorbiti attraverso la cornea e nella circolazione sistemica. In uno studio di farmacocinetica, soggetti sani hanno ricevuto brinzolamide per via orale (1 mg) due volte al giorno per 2 settimane per abbreviare il tempo di raggiungimento dello stato stazionario prima di iniziare la somministrazione di AZARGA. In seguito alla somministrazione di AZARGA 2 volte al giorno per 13 settimane, il valore medio delle concentrazioni di brinzolamide nei globuli rossi (FRC) risultava pari a 18,5 ± 3,29 µM, 18,1 ± 2,68 µM e 18,4 ± 3,01 µM rispettivamente a 4, 10 e 15 settimane, a dimostrazione che le concentrazioni di brinzolamide nel RBC allo stato stazionario sono state mantenute. Allo stato stazionario, in seguito alla somministrazione di AZARGA, il valore medio della C_{0-12h} e della AUC_{0-12h} nel plasma del timololo è risultato minore rispettivamente del 27% e del 26% (C_{0-12h}: 0,824 ± 0,453 ng/ml; AUC_{0-12h}: 4,71 ± 4,29 ng h/ml), rispetto alla somministrazione di 5 mg/ml di timololo (C_{0-12h}: 1,13 ± 0,494 ng/ml; AUC_{0-12h}: 6,56 ± 3,18 ng h/ml). L'assorbimento sistemico minore al timololo in seguito a somministrazione di AZARGA non è clinicamente rilevante. In seguito alla somministrazione di AZARGA, il valore medio della C_{0-12h} del timololo è stato raggiunto a 0,79 ± 0,45 ore. **Distribuzione.** Il legame della brinzolamide alle proteine plasmatiche è moderato (circa il 60%). La brinzolamide viene sequestrata nei globuli rossi a causa del suo legame ad alta affinità alla CA-II ed in minor misura alla CA-I. Anche il suo metabolita N-desetil-brinzolamide attivo si accumula nei globuli rossi legandosi principalmente alla CA-I. L'affinità della brinzolamide e del metabolito alla CA contenuta nel globulo rosso e nel siero determina concentrazioni plasmatiche basse. I dati relativi alla distribuzione nel tessuto oculare dei conigli hanno mostrato che il timololo può essere misurato nell'umore acqueo fino a 48 ore dopo la somministrazione di AZARGA. Allo stato stazionario, il timololo viene rilevato nel plasma umano fino a 12 ore dopo la somministrazione di AZARGA. **Biotrasformazione.** Le vie metaboliche della brinzolamide coinvolgono la N-dealchilazione, la O-dealchilazione e l'ossidazione della sua catena laterale N-propilica. Il N-desetil-brinzolamide è un metabolita principale della brinzolamide che si forma nell'uomo, in grado anche di legarsi alla CA-I in presenza di brinzolamide e di accumularsi nei globuli rossi. Studi *in vitro* hanno mostrato che il metabolismo della brinzolamide coinvolge principalmente l'isoenzima CYP3A4 nonché almeno altri quattro isoenzimi (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 e CYP2C9). Il timololo viene metabolizzato per due vie. Una via produce una catena laterale etanolaminica sull'anello diazoloico e l'altra produce una catena laterale etanolica sull'atomo di azoto della morfolina ed una seconda catena laterale simile con un gruppo carbonile adiacente all'azoto. Il metabolismo del timololo è mediato principalmente dall'isoenzima CYP2D6. **Eliminazione.** La brinzolamide è eliminata principalmente attraverso l'escrezione renale (approssimativamente al 60%). Circa il 20% della dose è stato ritrovato nelle urine come metabolita. La brinzolamide e l'N-desetil-brinzolamide sono i componenti principali ritrovati nelle urine, insieme a tracce (< 1%) dei metaboliti N-desmetossibromil e O-desmetil. Il timololo e i suoi metaboliti vengono escreti principalmente dai reni. Circa il 20% di una dose di timololo viene escreti non modificata nelle urine e il resto viene escreti nelle urine sotto forma di metaboliti. Il t_{1/2} del timololo nel plasma è 4,8 ore dopo la somministrazione oculare di AZARGA. **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** Brinzolamide. I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo con la brinzolamide sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale carcinogeno. Studi di tossicità sullo sviluppo evolutivo dei conigli con dosi orali di brinzolamide fino a 6 mg/kg/die (214 volte la dose clinica giornaliera raccomandata di 28 µg/kg/die) non hanno evidenziato alcun effetto sullo sviluppo del feto nonostante una significativa tossicità materna. Studi simili nei ratti hanno mostrato una ossificazione lievemente ridotta del cranio e dello sterno del feto da madri cui è stata somministrata brinzolamide a dosi di 18 mg/kg/die (642 volte la dose clinica giornaliera raccomandata), ma non a dosi di 6 mg/kg/die. Questi risultati si sono avuti a dosi che hanno causato acidosi metabolica con una riduzione della crescita di peso corporeo nelle madri e nel peso dei feti. Una riduzione nel peso del feto dose-dipendente è stata osservata in piccoli di madri che hanno ricevuto brinzolamide oralmente con diminuzioni variabili da leggera (circa 5-6%) con 2 mg/kg/die fino a circa il 14% con 18 mg/kg/die. Durante l'allattamento, il livello a cui non si è prodotto effetto avverso nella prole è stato 5 mg/kg/die. Timololo. I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo con il timololo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale carcinogeno. Studi di tossicità riproduttiva con timololo hanno mostrato un ritardo dell'ossificazione fetale in ratti senza alcun effetto avverso sullo sviluppo postnatale (a 50 mg/kg/die o 3500 volte la dose clinica giornaliera di 14 µg/kg/die) e un aumento di riassorbimenti fetali nei conigli (a 90 mg/kg/die o 6400 volte la dose clinica giornaliera). **6. INFORMAZIONI FARMACOLOGICHE. 6.1 Elenco degli Ecipienti.** Benzalkonio cloruro, Mannitolo (E421), Carbopol 974P, Tyroaccol, Discolo edoatato, Sodio cloruro, Acido cloridrico e/o sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH), Acqua depurata. **6.2 Incompatibilità.** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità.** 2 anni, 4 settimane dalla prima apertura. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.** Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Flaconi opachi di polietilene a bassa densità rotondi da 5 ml, con coperchio e tappo a vite in polipropilene bianco (DRCP-TAINER) contenenti 5 ml di sospensione. Astucci contenenti 1 o 3 flaconi. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento.** Nessuna istruzione particolare. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** Alcon Laboratories (UK) Ltd, Frimley Business Park - Frimley - Camberley - Surrey, GU16 7SR. **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** EU/1/08/482/001_002. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.** Data della prima autorizzazione: 26 novembre 2008. Data del rinnovo più recente: 26 agosto 2013. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.** 20 marzo 2014.

Medicinale soggetto a prescrizione medica.
Prezzo vigente al netto degli sconti di legge: 17,77 € - classe A

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Aspetti visuo-percettivi nel paziente adulto affetto da neurofibromatosi di tipo 1

di Dott.ssa C. Santoro, Dott.ssa G. Pignata, Dott.ssa C. Cavallini

Servizio di Neuroftalmologia - Clinica Oculistica di Torino

A. Sbröllini

La Neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) o anche detta malattia di Von Recklinghausen, dal nome dell'anatomopatologo tedesco che la descrisse per primo nel 1882, è una malattia genetica a trasmissione autosomica dominante del sistema nervoso che mostra un quadro clinico estremamente variabile ed eterogeneo. Il gene responsabile è stato mappato nel 1987 ed è localizzato sul braccio lungo del cromosoma 17, ed è un tumor suppressor gene (regione 17q11.2). Per quanto riguarda la diagnosi essa viene posta mediante:

- *Molecolare: indagine genetica*
- *Clinica: presenza di due o più aspetti clinici*

Essendo la NF1 una sindrome neurocutanea tra le manifestazioni cliniche più importanti troviamo manifestazioni cutanee (macchie caffè e latte, efelidi e neurofibromi), manifestazioni neurologiche (funzionamento intellettuale e ritardo mentale, problemi cognitivi, difficoltà di apprendimento scolastico e compromissioni e livello mnestico) e infine manifestazioni oculari (Noduli di Lisch, emangiomi capillari, amartomi e glioma delle vie ottiche).

OGGETTO DELLO STUDIO

STUDIO 1

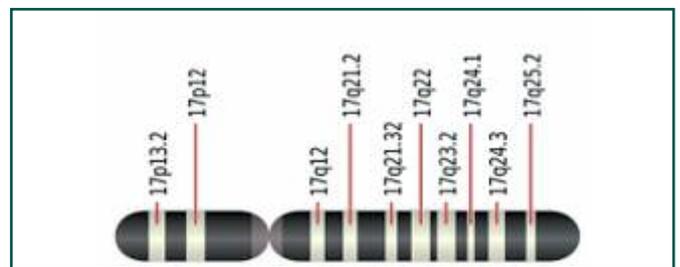
Obiettivi:

- 1 - Descrizione della patologia
- 2 - Analisi degli aspetti visuo-spaziali e visuo-percettivi nel paziente adulto affetto da NF1.

Selezione del campione: 56 pazienti su 102 affetti da NF1 hanno aderito al protocollo visuo-spaziale e visuo-percettivo, i rimanenti sono stati inclusi solo nella valutazione degli aspetti oculistici e ortottici della patologia.

Criteri di inclusione:

- Diagnosi clinica e/o molecolare (indagine genetica);
- Età minima 20 anni



Diagnosi molecolare

Criteri di esclusione:

- Presenza di strabismo;
- Presenza di un difetto refrattivo assosimmetrico > alle 6,00D.

STUDIO 2

Obiettivi:

1 - Dati normativi EIDOS su soggetti adulti

Selezione del campione: il seguente studio ha coinvolto 105 pazienti (42 maschi e 63 femmine).

Criteri di inclusione:

- Da 18 a 80 anni

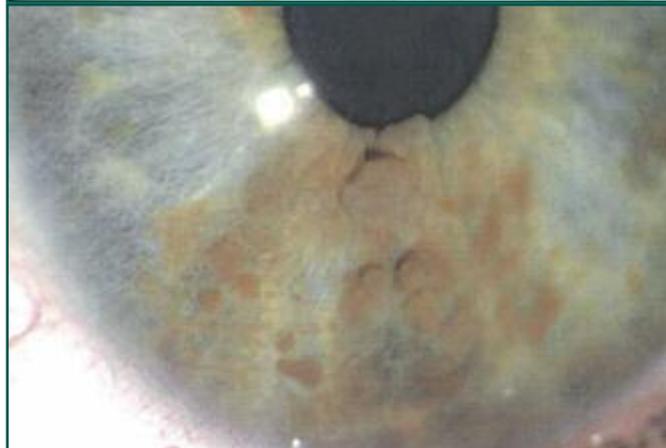
Criteri di esclusione:

- Patologie oculistiche con grave compromissione visiva
- Vizi refrattivi elevati.

Il protocollo comprendeva:

- Valutazione ortottica
- Valutazione neuroftalmologica
- Valutazione oculistica
- Analisi degli aspetti visuo-spaziali e visuo-percettivi effettuata mediante Batteria VS ed Eidomorfometria.

Le abilità visuo-spaziali possono essere definite come la capacità di percepire e agire in funzione delle coordinate



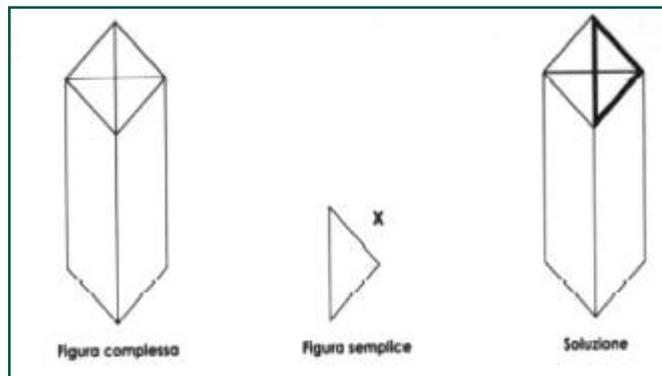
Diagnosi clinica - "National Institute of Health Consensus Development Conference" nel 1988

spaziali mentre le abilità visuo-percettive sono quindi definite come un processo di elaborazione degli stimoli sensoriali che prevede l'analisi, la selezione, l'elaborazione delle informazioni visive.

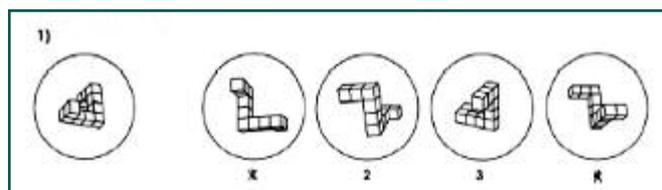
Batteria VS

Ha come obiettivo quello di valutare nell'arco della vita, dai 20 ai 91 anni, le competenze visuo-spaziali di base. Al paziente sono stati somministrati 3 test:

1. *Embedded Figures Test*: misura l'abilità di individuare (visualizzare) elementi semplici all'interno di quelli complessi.



2. *Mental Rotation Test*: misura le abilità di rotazione mentale di oggetti tridimensionali.



3. *Questionario di Orientamento Spaziale*: ha lo scopo di rilevare il livello di senso dell'orientamento percepito e le strategie di orientamento spaziale.

Eidomorfometria

È un test psicofisico atto a stimare la percezione dei rapporti spaziali ed a quantificare il grado di anisotropia del sistema visivo. Al paziente viene richiesto di discriminare un cerchio, un'ellisse orizzontale ed un'ellisse verticale. L'esame viene eseguito ad una distanza di 70 centimetri e il paziente ha circa 2 secondi di tempo a disposizione per rispondere.

L'eidomorfometria fornisce tre indici:

- *Soglia orizzontale (HT)*: corrisponde al valore di eccentricità al di sotto del quale un'ellisse orizzontale non è più distinguibile da una circonferenza;
- *Soglia verticale (VT)*: corrisponde al valore di eccentricità al di sotto del quale un'ellisse verticale non è più distinguibile da una circonferenza;
- *Soglia differenziale o Spatial Relationship Anisotropy index (SRA)*: calcolata come differenza tra soglia orizzontale e soglia verticale ($SRA=HT-VT$). Esprime il grado di anisotropia del sistema visivo in esame. Maggiore è il valore soglia differenziale, maggiore sarà l'alterazione della percezione dei rapporti spaziali.

RISULTATI

BATTERIA VS

Si riportano i valori medi (std) della Batteria VS per i soggetti affetti da NF1:

- sEFT -0.8704 (1.3027)
- sMRT -0.564 (1.0980)
- QOS -0.7148 (0.8369)
- QOSpc -0.2725 (1.0434)

Come è possibile notare, i valori sono tutti superiori a -1.65 (normalità), quindi rientrano nella norma.

EIDOMORFOMETRIA

Prima fase: valori normativi Eidomorfometria

Campione: 105 soggetti suddivisi in 42 maschi e 63 femmine.

Per ogni popolazione viene effettuato il Lilliefors test in modo da verificare che la distribuzione della soglia orizzontale (HT) e della soglia verticale (VT) sia Normale. Essendo stata rigettata l'ipotesi nulla (distribuzione non Normale) è stato utilizzato il Wilcoxon test (test statistico non parametrico).

Si nota un valore di $p=0.93$, quindi i dati non sono statisticamente differenti.

Al contrario dei valori HT e VT, il parametro SRA (soglia differenziale) presenta distribuzione Normale.

Perciò per ogni popolazione viene effettuato il T test (test statistico parametrico).

L'SRA è un parametro significativo in quanto combinazione dei parametri HT e VT.

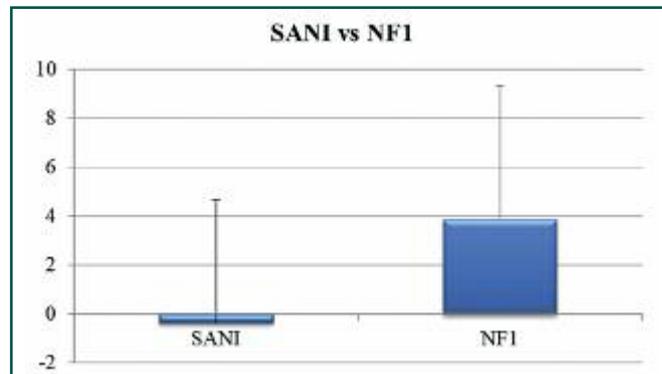
$$SRA = HT - VT$$

In ogni analisi vengono calcolate:

- Valor Medio della popolazione;
- Deviazione Standard della popolazione;
- Valor Minimo della popolazione;
- Valor Massimo della popolazione;
- Estremo Inferiore con intervallo di confidenza al 95%;
- Estremo Superiore con intervallo di confidenza al 95%.

Confronto Eidomorfometria per soggetti affetti da NF1 e soggetti SANI

Sono stati poi reclutati 56 soggetti sani, 35 femmine e 21 maschi, scelti mantenendo le medesime caratteristiche di sesso ed età. È stato quindi condotto un T.Test tra le due popolazioni, ottenendo un valore di $p = 4 \cdot 10^{-5}$, in cui si ritrova la significatività.



	SANI	NF1
Valor Medio Età	43	43
Dev. St Età	14	14
Valor Medio SRA	0	4
Dev.St SRA	5	5

CONCLUSIONI

Dai dati ricavati dal nostro studio è emersa un'alterazione visuo-percettiva nei pazienti adulti affetti da NF1 secondo il test Eidomorfometrico.

L'abilità visuo-spaziale, esaminata attraverso la Batteria VS non ha mostrato alterazioni statisticamente significative.

Sulla base dell'elaborazione dei nostri dati possiamo pertanto concludere affermando che nei soggetti affetti da NF1 da noi valutati sono emerse delle alterazioni nelle abilità visuo-percettive, ma non in quelle visuo-spaziali. ■

BIBLIOGRAFIA

- 1) Aleci C. Dislessia Evolutiva: L'Approccio Visivo. Lampi di stampa, 2014. 481pp.
- 2) Aleci C., Bredariol C., Labanca I. & Musso M. A new method for the study of simple formal perception: eidomorphometry. Preliminary results. New Trends Ophthalm. Vol. XIII, 30, 1998
- 3) Riccardi V.M. Neurofibromatosis. Phenotype, natural history and pathogenesis. Baltimore: John Hopkins University Press, Second edition, 1992
- 4) Rourke B.P. (1989) Nonverbal learning disabilities, the syndrome and the model. New York: Guilford Press.
- 5) Ruggeri M, Tenconi R. (2003) Le Neurofibromatosi a cura dell'Associazione Neurofibromatosi. Grafiche Step Parma
- 6) Sabbadini G. (1995) Manuale di neuropsicologia dell'età evolutiva. Zanichelli Editore
- 7) Shelley L. Hyman, Arthur Shores et al. The nature e frequency of cognitive deficit in children with neurofibromatosis type 1. Neurology 65: 1037 - 1044. 2005
- 8) Watt S.E., Shores E.A., Kathryn N. North. An Examination of lexical and sublexical neurofibromatosis type 1. Child Neuropsychology, 14: 2008. 401-418.
- 7) Schrimsher G.W., Billingsley R.L., Slopis J.M., Moore III B.D. Visual- Spatial Performance Deficits in Children With Neurofibromatosis Type 1. American Journal of Medical Genetics 120A, 2003. 326-330.

Progetto di formazione in chirurgia FACO nell'Africa sub-sahariana

di Paolo Angeletti

Abbiamo cominciato le missioni chirurgiche di formazione in facoemulsificazione in Ghana, nel 2014. Il nostro obiettivo era quello di aiutare i Colleghi oculisti africani a passare, gradualmente, dalla tecnica SICS di estrazione della cataratta alla tecnica faco. Su OFTALMOLOGIA DOMANI (O.D.) avevamo ricevuto richieste di aiuto in tal senso, provenienti da varie unità oculistiche dell'Africa Occidentale e Centrale (1). Ci veniva anche richiesto il dono del facoemulsificatore e degli accessori e disposables necessari.

Durante la nostra prima missione ad Agogo in Ghana, il Dr. Jacques Kemabia ci diede interessanti consigli sul come aiutare formatori e allievi a passare più facilmente da una tecnica chirurgica all'altra.

Notammo infatti fin dall'inizio che i pazienti che erano stati selezionati per gli interventi, molto spesso presentavano un nucleo assai più duro di quello che noi avremmo desiderato. Questo tipo di problema fu risolto grazie ai consigli del Dr. Kemabia. Essi furono, infatti, di grande aiuto nel mettere a punto una tecnica chirurgica di transizione dalla SICS alla faco, facilitando il nostro compito didattico e migliorando nettamente il risultato qualitativo della chirurgia praticata sia dai formatori che dagli allievi. La tecnica chirurgica fu descritta in due nostri articoli apparsi su O.D. (2-3).

Non si dimentichi che la SICS era e lo è ancora, la tecnica chirurgica più utilizzata nell'ASS.

Sperimentammo ulteriormente questa nostra tecnica di trasformazione della chirurgia SICS nella chirurgia faco in una seconda missione di formazione che effettuammo al Centro Oftalmologico Masina (COM) di Kinshasa, RDC, nel 2015. I risultati furono eccellenti e i nostri articoli, in lingua inglese (oltre che in italiano) su O.D. ci valsero numerosi consensi internazionali.

Il punto è che non è certamente un passo facile convincere un chirurgo che esegue perfettamente la chirurgia SICS a convertirsi gradualmente alla tecnica faco anche se, obiettivamente, quest'ultima produce i risultati migliori non a caso, è oggi mondialmente utilizzata.

Il nostro è un progetto di volontariato, indipendente

From SICS to PHACO III. The training's follow-up.

by Paolo Angeletti

Our training courses in the Phaco surgical technique started in Ghana (2) in 2014. Our goal was to train SSA's African Ophthalmologists to gradually transform their SICS surgery technique into the Phaco one.

Our project started upon demand by African Colleagues who wanted our help in updating their cataract surgery (1). They also asked for Phaco instruments.

During our first training outreach in Agogo (Ghana), Dr. Jacques Kemabia gave us some good advice in order to help trainers and trainees in transforming a SICS into a Phaco surgical technique.

We realized that selected patients often had a nucleus that happened to be harder than expected. In such cases, trainers and trainees would have preferred to continue the operation with the SICS technique rather than the Phaco, in order to minimize possible complications; SICS is still the most widely performed surgical technique in SSA.

The possibility to switch from SICS to Phaco, or from Phaco to SICS as suggested by Dr J. Kemabia was further experimented in our 2nd training outreach in Kinshasa with satisfactory surgical quality output.

The technique we implemented is described in two of our articles on "OFTALMOLOGIA DOMANI" (2-3, English version): it allows SSA's ophthalmologists to gradually shift from the SICS technique, which they perfectly master, to phaco-emulsification, which is certainly not an easy step for trainees.

Our project develops along three years, on voluntary base. Two of the three planned surgical training outreaches were implemented, respectively, in one Anglophone and one Francophone country of West and Central Africa: the satisfactory results obtained encourage us to plan a third outreach in another West African Academic Institution, the DESSO of the University of Conakry, Guinea, which delivers a Fellowship in Ophthalmology recognized by CAMES, a Francophone Academic Institution. This Fellowship in Ophthalmology is equivalent to the French one.

Two Alcon Phaco systems were donated for this project:



da ogni ONG, della durata di tre anni che prevede tre missioni di formazione chirurgica in tre grandi nazioni dell'Africa Occidentale e Centrale.

Come s'è detto, fino ad ora, i risultati sono stati incoraggianti, sia in termini quantitativi che qualitativi. Un totale di tre oculisti locali hanno effettuato, sotto la direzione del tutor, vari interventi di facoemulsificazione in veste di primo operatore.

Due strumenti faco sono stati donati alle unità oculistiche visitate. Uno, dal Dott. Roberto Ravera, all'ospedale di Agogo, in Ghana e l'altro da Alcon Italia al COM di Kinshasa. Colgo qui l'occasione per ringraziare caldamente entrambi i donatori a nome dei Colleghi africani e dei loro pazienti.

Ecco, in breve, un elenco dei principali ostacoli che abbiamo dovuto affrontare.

1. Manutenzione dello strumento (3)
2. Logistica del progetto (2-3)
3. Selezione dei pazienti (2-3)
4. Follow up. Frequenza delle missioni di consolidamento dell'apprendimento

Mentre i primi tre punti sono già stati trattati negli articoli precedenti, il quarto punto merita una trattazione più estesa.

Benché una missione di formazione chirurgica sia sufficiente a mettere l'allievo in condizione di operare un certo numero di casi in qualità di primo operatore, il

one by Dr Roberto Ravera and another by Alcon Italy. I warmly thank both Donors on behalf of African Ophthalmologists and their patients.

Our experience should, in our opinion, stimulate others to follow this path: transforming SICS into Phaco surgery in SSA.

As said, it's no easy step; these are, in a nutshell, the major hinders our project has to overcome:

1. Instrument maintenance (2-3)
2. Logistics (2-3)
3. Patients selection (2-3)

The fourth point is worth a more extended and up-to-date comment:

4. Outreach follow-up - Frequency of updating further training - Output monitoring.

Although 10-days long outreaches are usually sufficient to allow local ophthalmologists to operate by Phaco as first surgeon, the training's follow-up is, in our view, still a source of major concern. In fact, after a 10-day long training, surgeons are not yet sufficiently confident to continue practising Phaco surgery on their own: we do think that trainers should work with trainees for 3 more months before leaving them unattended.

Further 10-day long training outreaches should also be scheduled three more times during the first year's course, in order to confirm the learning curve. It must be de-

follow up della formazione é ancora per noi fonte di preoccupazione. In effetti, dopo soli 10-15 giorni di corso, i chirurghi non sono ancora sufficientemente fiduciosi in sé stessi da potere continuare ad operare da soli. Pensiamo che il tutor dovrebbe potere continuare a lavorare con gli allievi per tre mesi. Pensiamo anche che altre tre missioni di consolidamento dell'apprendimento, della durata di dieci giorni cadauna, debbano essere pianificate durante l'anno di corso.

Ripeto che un buon chirurgo SICS deve veramente essere molto motivato per convincersi ad abbandonare una tecnica chirurgica che esegue con competenza e rapidità per un'altra a lui nuova, la facoemulsificazione.

Conclusioni

- La formazione in chirurgia faco del personale locale, è una sfida che aspetta le ONG specialistiche internazionali. I formatori non solo devono essere esperti in chirurgia faco, essi devono anche conoscere bene la tecnica SICS.
- Solo una ONG ha i mezzi per affrontare un compito così impegnativo, fornendo, oltre alla formazione chirurgica, gli strumenti e la logistica connessa alla manutenzione degli stessi, gli accessori, i disposables, le medicine, ecc.
- Si deve prevedere che il trainer inviato dalla ONG, possa rimanere per tre mesi con gli allievi in ognuno dei progetti medici di sua competenza. Inoltre, si dovranno programmare, durante l'anno di formazione, altre tre missioni di consolidamento dell'apprendimento della durata di dieci giorni cadauna.
- Si può così prevedere che un trainer chirurgico possa effettuare ogni anno la formazione in loco, nella sotto-regione di sua competenza, del personale medico e paramedico di due unità oculistiche.
- Questo è, a nostro avviso, l'unico modo che garantisca la perennizzazione della chirurgia faco in nuove sedi. Beninteso, sempre che la ONG sia veramente intenzionata ad affrontare l'ambizioso obiettivo di modernizzare la chirurgia della cataratta in Africa sub-sahariana.

arly understood that a good SICS surgeon must be really very motivated to switch away from a technique he already masters into a new one, even if the latter objectively gives a better performance!

Conclusions

- I. International specialized NGOs will inevitably have to face the challenge of training local staff into PHACO. Trainers must not only be skilled in the PHACO technique, they must also thoroughly know the SICS technique. Only an NGO can afford to set up a three-months long outreach PHACO training in any country needing it, providing instruments, accessories, disposables as well as logistics.*
- II. An NGO's surgical trainer is supposed to spend part of his working time training local staff which will often have to be reached quite far away from his office. As said, trainers must schedule 3-month surgical outreaches to any of the medical projects where surgery must be updated, keeping in mind that a 10-day follow-up and output-monitoring period needs to be held three times within the first year's training. In short, roughly 2/3ds of the trainer's working time will be devoted to modernize cataract surgery in two Eye Departments of his sub-region every year.*
- III. If international specialised NGOs really want to tackle the almost 20-years old problem of modernizing cataract surgery in SSA by switching from SICS to PHACO, we presently see no other possible practical solution than this.*

BIBLIOGRAFIA - BIBLIOGRAPHY

- | | |
|--|--|
| 1) Paolo Angeletti. "I nuovi oculisti africani", Oftalmologia Domani. Anno IV, N.2 (2013) | Oftalmologia Domani, Anno V, N.3 (2014) |
| 2) Roberto Ravera, Paolo Angeletti, Jacques Kemabia. "From SICS to Phaco: Training ophthalmologists in West Africa", | 3) Paolo Angeletti, Roberto Ravera, Theodore Kadima. "From SICS to Phaco II: Training ophthalmologists in Central Africa", Anno VI, N.2 (2015) |

Alcon
a Novartis company

SYSTANE IDRA

Con HP-Givar e Acido ialuronico*

LA FORMULAZIONE

che dona
una protezione
ed idratazione
avanzata e
aiuta a rigenerare
la superficie oculare



* presente sotto forma di sodio ialuronato

Dispositivo medico CE0123. Per maggiori informazioni fare riferimento alle istruzioni per l'uso.



Systane
Famiglia di Prodotti



Protezione della superficie oculare

Cationorm® - La prima nanoemulsione cationica per il trattamento dei sintomi dell'occhio secco

- Ripristina lo strato lipidico riducendo l'evaporazione^{1,2}
- Stabilizza efficacemente il film lacrimale^{1,2}
- Agisce su tutti e 3 gli strati del film lacrimale^{1,2}
- Migliora significativamente segni e sintomi^{1,2}

Senza conservanti, compatibile con le lenti a contatto

1. Lallemand F et al. J Drug Deliv 2012; 604204

2. Amrane M et al. J Fr Ophthalmol 2014 Aug 12; doi: 10.1016/j.jfo.2014.05.001.



CON I VANTAGGI DELLA
TECNOLOGIA NOVASORB

Santen
A Clear Vision For Life®