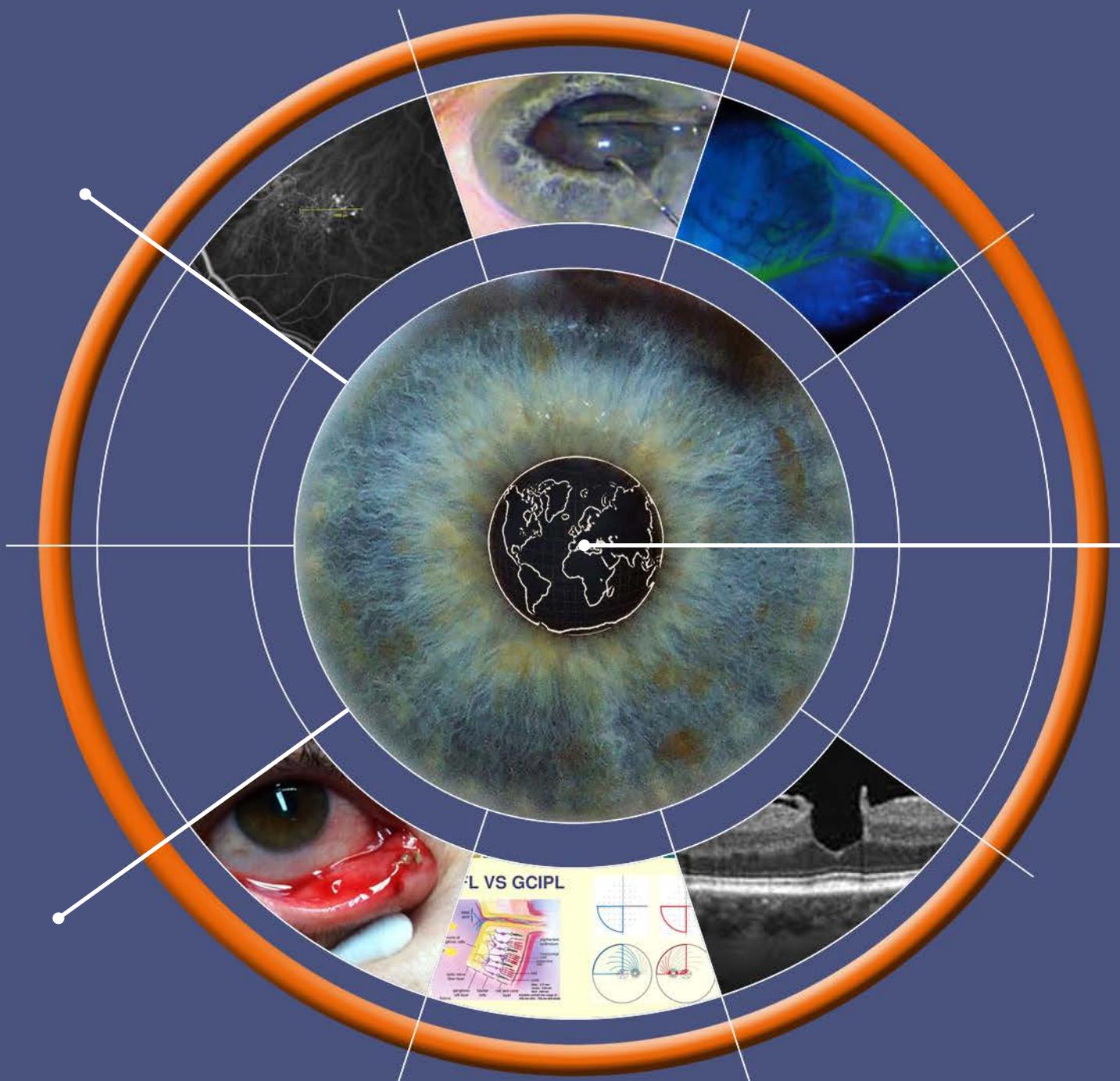


oftalmologia

Anno XI - 2020

domani

I Quadrimestre
Gennaio-Aprile 2020



s o m m a r i o

EMERGENZA PANDEMIA COVID-19 P. **3**

Linee Guida Cinesi sulla Gestione di COVID-19 - Versione 7

COSA LEGGERETE IN QUESTA EDIZIONE P. **11**

di Antonio Rapisarda

LE INTERVISTE DI OFTALMOLOGIA DOMANI P. **13**

a cura di Amedeo Lucente

INTERVISTA AL DOTT. TOMMASO MICELLI FERRARI P. **14**

OCT E CHIRURGIA VITREO-RETINICA P. **17**

Valutazione morfo funzionale con OCT angiografia nel paziente con pucker maculare sottoposto a chirurgia vitreo-retinica

di Tommaso Micelli Ferrari, Roberta Zito

CORIORETINITE SERIOSA P. **22**

Le membrane neovascolari nella corioretinite sierosa centrale cronicizzata

di Enrico Peiretti, Filippo Tatti

IFIS P. **30**

A proposito di Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS)

di Guido Giannechini, Iacopo Giannechini

IMAGING DEL GLAUCOMA P. **34**

OCT/OCTA: imaging del glaucoma in macula

di Amedeo Lucente

EPIFORA P. **48**

Semeiotica nel paziente con epifora

di Giuseppe Vadalà, Chiara Paci

oftalmologia**domani**

Anno XI - I Quadrimestre

Gennaio-Aprile 2020

Soci Fondatori:

Costantino Bianchi

Antonio Rapisarda

Direttore

Responsabile:

Antonio Rapisarda

Vice Direttore:

Amedeo Lucente

Scientific Board:

Romeo Altafini

Paolo Angeletti

Aldo Caporossi

Odile Correnti

Stefano Fichera

Michele Figus

Emilia Gallo

Daniela Lombardo

Tommaso Salgarello

oftalmologia**domani**@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

Emergenza Pandemia Covid-19

La drammatica emergenza sanitaria che sta vivendo l'Italia e l'intera umanità ci spinge a pubblicare come allegato, in considerazione della scarsa letteratura medica e scientifica attualmente disponibile sull'epidemia di COVID-19 (Corona Virus Disease-2019), la settima versione delle Linee Guida Cinesi Provvisorie sulla Gestione di COVID-19. Questo documento, pubblicato in data 3/3/2020 dalla Commissione della Salute Nazionale e dall'Amministrazione Nazionale della Medicina Tradizionale della R.P.C., è stato tradotto dalla lingua cinese in italiano da Jinwei Sun, specializzando presso il Dipartimento di Medicina e Chirurgia dell'Università Milano-Bicocca, su richiesta dei dottori Enrico Ammirati dell'AASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Marco Mascitti dell'Università Politecnica delle Marche e della prof.ssa Cristina Giannattasio dell'Università degli Studi di Milano-Bicocca.

Linee Guida Cinesi sulla Gestione di COVID-19 - Versione 7

Pubblicate in data 3/3/2020 dalla
Commissione della Salute Nazionale della R.P.C.
e dall'Amministrazione Nazionale della Medicina Tradizionale della R.P.C.

Tradotto da Jinwei Sun

In considerazione della scarsa letteratura medica e scientifica attualmente disponibile nella gestione dei pazienti affetti da COVID-19 (Corona Virus Disease-2019) e in quanto dovere come medico nella diffusione della conoscenza medica, ho pensato di tradurre la settima versione delle Linee Guida Cinesi Provvisorie sulla Gestione di COVID-19, pubblicata in data 3/3/2020, dalla lingua cinese in lingua italiana per eventuale consultazione.

Anticipatamente vi chiedo la vostra comprensione nell'eventualità in cui potrei essere stato poco chiaro, considerando il poco tempo avuto a disposizione per la traduzione e la rapidità con cui si sta diffondendo la malattia non solo nel territorio italiano ma anche in quello mondiale, profilandosi come una pandemia.

Ringrazio il dottor Enrico Ammirati dell'AASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda per avermi dato questa idea, la prof.ssa Cristina Giannattasio dell'Università degli Studi di Milano-Bicocca e il dottor Marco Mascitti dell'Università Politecnica delle Marche per il sostegno.

I. Caratteristiche del patogeno

Il SARS-CoV-2 (Coronavirus 2 della SARS) è l'agente eziologico del COVID-19 (Corona Virus Disease-2019), appartenente al genere beta Coronavirus. Possiede un envelope e ha un diametro di 60-140 nm. Esso differisce geneticamente in modo considerevole da SARS-CoV e da MERS-CoV. Gli studi attuali dimostrano una omologia tra SARS-CoV-2 e coronavirus bat-SARS-like superiore a 85%. Mediante coltura in vitro, il SARS-CoV-2 può essere

identificato nelle cellule epiteliali respiratorie umane dopo circa 96 ore. Il SARS-CoV-2 è sensibile ai raggi ultravioletti e al calore, può essere inattivato dal calore con temperatura di 56 °C per 30 minuti e dai solventi lipidici come etere, etanolo 75%, disinfettanti contenenti cloro, acido peracetico e cloroformio, tranne la clorexidina.

II. Epidemiologia

1. **Fonte di infezione:** attualmente le fonti principali di infezione sono le persone infette da SARS-CoV-2. Anche i soggetti portatori asintomatici possono diventare fonte di infezione.
2. **Vie di trasmissione:** le principali vie di trasmissioni sono via droplet e da contatto ravvicinato. È possibile anche la trasmissione via airborne in caso di esposizione prolungata ad un ambiente chiuso in presenza di virus nell'aria. Visto che il virus si isola anche nelle feci e nelle urine, bisogna prestare attenzione alle trasmissioni da contatto o per via airborne, in caso di aerosolizzazione, nell'ambiente da essi inquinato.
3. **Popolazione suscettibile:** tutte

III. Anatomia patologica

Le alterazioni anatomopatologiche descritte derivano dai limitati studi autoptici e dall'osservazione dei campioni bioptici.

1. Polmoni

I polmoni possono presentare consolidazioni di diverso grado.

Negli alveoli si possono trovare siero e fibrina, le cellule infiammatorie principalmente riscontrate sono i monociti e i macrofagi e spesso anche i neutrofili polimorfonucleati. C'è l'iperplasia degli pneumociti di tipo II con associata disepitelizzazione. All'interno degli pneumociti di tipo II e dei macrofagi possono essere presenti dei corpi di inclusione. Nel setto i capillari presentano iperemia e micro-trombi, possono trovarsi i monociti e linfociti di aspetto edematoso. Il parenchima polmonare presenta emorragie e necrosi focali, fino anche ad un infarto emorragico. L'essudato presente in una parte degli alveoli può consolidarsi e si può verificare un quadro di fibrosi polmonare.

La mucosa dei bronchi può presentare aree di disepitelizzazione e si possono anche formare dei tappi mucosi. Una piccola parte degli alveoli possono avere iperinsufflazione, con rottura dei setti interalveolari ed eventuale formazione di cisti.

Al microscopio elettronico all'interno del citoplasma delle cellule epiteliali della mucosa bronchiale e degli pneumociti di tipo II si possono osservare particelle virali. L'esame immunoistochimico può evidenziare gli antigeni virali in una parte delle cellule epiteliali e dei macrofagi, mentre la RT-PCR (Real-Time Polymerase Chain Reaction) può rilevare la presenza degli acidi nuclei del virus.

2. Milza, linfonodi portali epatici e midollo osseo

La milza si riduce di dimensione, può presentare emorragie e necrosi focali. I linfociti si riducono notevolmente di numero e vanno in necrosi ed i macrofagi proliferano con fenomeni fagocitici. Agli esami immunoistochimici la milza e i linfonodi presentano una riduzione dei linfociti T CD4+ e CD8+. Nel midollo le cellule di tutt'e tre le linee (eritroide, mieloide e megacariocitaria) si riducono di numero.

3. Cuore e vasi

I cardiomiociti possono presentare degenerazioni e necrosi cellulari, nell'interstizio si possono osservare alcuni monociti, linfociti e/o neutrofili polimorfonucleati. Una parte dei vasi presentano disepitelizzazione, vasculite e formazione di micro-trombi.

4. Fegato e colecisti

Il fegato presenta epatomegalia, col colore rosso scuro. Gli epatociti degenerano, presentano necrosi cellulare in presenza di infiltrato neutrofilo. I sinusoidi epatici sono iperemici con eventuali micro-trombi e si presenta infiltrato linfocitario e neutrofilo negli spazi portali. La colecisti si presenta distesa.

5. Reni

Nella capsula di Bowman si forma l'essudato fibrinoso, i tubuli renali presentano degenerazioni epiteliali e disepitelizzazione. Nell'interstizio i capillari sono iperemici, con eventuali micro-trombi, e si può verificare fibrosi interstiziale.

6. Altri organi

Il parenchima cerebrale presenta iperemia ed edema con degenerazioni di una parte dei neuroni. I surreni presentano necrosi focali. Le mucose esofagee, gastriche e intestinali presentano, con gradi variabili, degenerazioni, necrosi e disepitelizzazione.

IV. Manifestazioni cliniche

1. Clinica

In base alle attuali indagini epidemiologiche l'incubazione dura da 1 a 14 giorni, solitamente da 3 a 7 giorni. Le manifestazioni principali sono febbre, tosse secca e astenia. In una minoranza dei pazienti si associano sensazione di ostruzione nasale, rinorrea, faringodinia, mialgia e diarrea, ecc. Nei pazienti con forma severa della malattia spesso a distanza di una settimana dall'inizio della malattia si manifestano dispnea e/o ipossiemia, nei pazienti critici/molto gravi è possibile una rapida progressione ad ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome), shock settico, acidosi metabolica difficilmente correggibile, deficit di coagulazione e infine MOF (Multiple Organ Failure). Degno di nota è il fatto che i pazienti con forma severa e forma molto severa possano presentare una febbre lieve o addirittura non avere febbre evidente.

Una parte dei bambini e i neonati possono presentare una clinica atipica, che consiste in sintomi gastrointestinali, come vomito, diarrea, ecc., sonnolenza o ipersonnia e tachipnea.

I pazienti lievi manifestano solo febbre lieve, astenia, ecc. in assenza di sintomi da polmonite.

Stando ai casi trattati fino ad ora, la maggior parte dei pazienti ha una prognosi buona mentre una piccola parte sviluppa una malattia severa. Gli anziani e i pazienti con comorbidità di base hanno una prognosi peggiore. Le donne gravide affette da polmonite da COVID-19 hanno un decorso simile ai pazienti di età simile. I bambini in genere hanno una sintomatologia più lieve.

2. Esami di laboratorio

a) Esami ematochimici: nella fase iniziale della malattia la conta dei globuli bianchi (GB) risulta nella norma o tende a diminuire, può comparire linfopenia. Una parte dei pazienti può presentare un rialzo di transaminasi, lattato deidrogenasi (LDH), creatin chinasi (CPK) e mioglobina. Una parte dei pazienti gravi può presentare rialzo di troponina T (TnT). Nella maggioranza dei casi si osserva incremento di proteina C reattiva (PCR) e velocità di eritrosedimentazione (VES) in assenza di aumento di procalcitonina (PCT). I pazienti gravi presentano aumento di D-dimero e linfopenia progressiva. I pazienti gravi e quelli molto gravi spesso hanno aumento di citochine infiammatorie.

b) Esame eziologico e sierologia:

I. Esame eziologico: RT-PCR e/o NGS (Next Generation Sequencing) possono rilevare la presenza di acidi nucleici virali nei tamponi oro-faringei, nell'espettorato e negli altri campioni provenienti dalle basse vie respiratorie, nel sangue e nelle feci. I campioni di scelta per maggior accuratezza del test sono quelli provenienti dalle basse vie respiratorie (espettorato o BAL). Una volta raccolto il campione, va analizzato il prima possibile.

II. Sierologia: le IgM specifiche contro SARS-CoV-2 solitamente si positivizzano dopo 3-5 giorni dall'inizio della malattia, le IgG nella fase di convalescenza presentano un titolo 4 volte superiore rispetto a quello della fase acuta.

3. Radiologia toracica: nella fase iniziale della malattia si presenta un pattern nodulare e/o interstiziale, soprattutto nella periferia del parenchima. Successivamente si sviluppano bilateralmente pattern a vetro smerigliato, pattern infiltrativo. I pazienti severi possono presentare pattern di consolidazione mentre il versamento pleurico è poco frequente.

V. Diagnosi della malattia

1. Casi sospetti

a) Criteri epidemiologici:

- I. Nei 14 giorni precedenti all'inizio della malattia viaggio o permanenza nelle zone rosse (Wuhan se in Cina) o nelle sue zone limitrofe.
- II. Nei 14 giorni precedenti all'inizio della malattia contatti con i pazienti SARS- Cov-2 positivi.
- III. Nei 14 giorni precedenti all'inizio della malattia contatti con le persone provenienti dalle zone rosse (Wuhan se in Cina) o dalle sue zone limitrofe, oppure contatti con i pazienti con febbre o con sintomi respiratori che provengono da un quartiere in cui sono segnalati casi di COVID-19.
- IV. Presenza di piccoli focolai (entro due settimane comparsa di più di 2 casi di febbre e/o sintomi respiratori in gruppi di persone come: famiglia, ufficio di lavoro, classe di una scuola, ecc.).

b) Criteri clinici:

- I. Febbre e/o sintomi respiratori.
- II. Presenza di quadri radiologici sopracitati.
- III. Nella fase iniziale della malattia normale conta leucocitaria o leucopenia, normale conta linfocitaria o linfopenia.

Casi sospetti: 1 criterio epidemiologico e 2 criteri clinici. In assenza di criteri epidemiologici, presenza di 3 criteri clinici.

2. Casi accertati

I casi sospetti che presentano anche uno dei seguenti criteri eziologici:

- a) Positività con riscontro di acidi nucleici virali all'RT-PCR.
- b) NGS positivo.
- c) Positività sierologica a IgM e IgG specifiche, positivizzazione di IgG oppure il titolo di IgG nella fase di convalescenza risulta 4 volte superiore a quello nella fase acuta.

VI. Classificazione delle forme cliniche

1. **Forma lieve:** sintomatologia lieve, alla radiologia non si osservano segni da polmonite.
2. **Forma moderata:** presenta febbre, sintomi respiratori, ecc. alla radiologia si osservano segni da polmonite.
3. **Forma severa:**
 - a. Adulti che presentano uno qualsiasi dei seguenti criteri:
 - i. Tachipnea, atti respiratori (RR) ≥ 30 atti/min.
 - ii. Saturazione (SpO₂) $\leq 93\%$ a riposo (in aria ambiente).
 - iii. Pressione parziale di ossigeno (PaO₂)/frazione inspiratoria di ossigeno (FiO₂) ≤ 300 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa). Nell'alta altitudine (superiore a 1000 m) si deve correggere PaO₂/FiO₂ con la formula seguente: $PaO_2/FiO_2 \times [pressione\ atmosferica\ (mmHg)/760]$.
 - iv. Alla radiografia toracica segni di marcata progressione (>50%) in 24-48 ore.
 - b. Bambini che presentano uno qualsiasi dei seguenti criteri:
 - i. Tachipnea (< 2 mesi, RR ≥ 60 atti/min; 2-12 mesi, RR ≥ 50 atti/min; 1-5 anni, RR ≥ 40 atti/min; > 5 anni, RR ≥ 30 atti/min), tranne casi di tachipnea da ipertermia e pianti.
 - ii. SpO₂ $\leq 92\%$ a riposo (in aria ambiente).
 - iii. Respiro con i muscoli respiratori accessori, cianosi, respiri intermittenti con pausa.
 - iv. Ipersonnia, convulsione
 - v. Rifiuto dei cibi o difficoltà nell'alimentarsi, segni da disidratazione.
4. **Forma molto severa:** presenta uno qualsiasi dei seguenti criteri:
 - a. Comparsa di insufficienza respiratoria, che necessita di ventilazione meccanica.
 - b. Comparsa di shock
 - c. Insufficienza di altri organi necessitanti di ricovero in Unità di Terapia Intensiva (ICU).

VII. Red flag della forma severa e di quella molto severa

1. Adulti:

- a. Linfocitopenia progressiva.
- b. Aumento progressivo di citochine infiammatorie come interleuchina-6 (IL-6), PCR.
- c. Aumento progressivo di LDH.
- d. Progressione rapida di alterazioni radiologiche polmonari in poco tempo.

2. Bambini:

- a. Aumento della frequenza respiratoria.
- b. Alterazioni nei riflessi, ipersonnia.
- c. Aumento progressivo di LDH.
- d. Presenza alla radiologia toracica di infiltrazione bilaterale o in più lobi polmonari, versamento pleurico o rapida progressione delle alterazioni radiologiche.
- e. Neonati inferiori a 3 mesi oppure in presenza di comorbidità (cardiopatía congenita, displasia broncopolmonare, malformazioni congenite delle vie respiratorie, emoglobinopatia, malnutrizione severa, ecc.) o stato di immunodeficienza o di immunodepressione (uso prolungato di immunosoppressori).

VIII. Diagnosi differenziale

1. Diagnosi differenziale tra la forma lieve di COVID-19 e l'infezione delle alte vie respiratorie da altri agenti patogeni virali.
2. Diagnosi differenziale tra polmonite da SARS-CoV-2, polmonite da altri virus (come virus dell'influenza, adenovirus, virus respiratorio sinciziale (RSV), ecc.) e polmonite da micoplasma. Soprattutto per i casi sospetti possibilmente eseguire precocemente test come RT-PCR e test sierologici, oltre ai test rivolti ai patogeni comuni delle vie respiratorie.
3. Diagnosi differenziale anche con le forme non infettive, come quelle da vasculite, da dermatomiosite, polmonite organizzata criptogenetica (COP), ecc.

IX. Segnalazione dei casi

Quando si ha un caso sospetto, si deve immediatamente isolarlo e chiedere un consulto specialistico (infettivologico). Se alla consulenza si conferma il caso sospetto, si deve segnalare via web il caso entro 2 ore. Inoltre, effettuare la raccolta dei campioni per eseguire il test alla ricerca degli acidi nucleici virali e si deve eventualmente trasferire il paziente sospetto nell'ospedale di riferimento in modo sicuro. Per i pazienti che sono entrati in contatto stretto col caso sospetto si consiglia la ricerca degli acidi nucleici virali anche per loro, anche in caso di positività ad altri patogeni respiratori.

Quando il caso sospetto ha due test della ricerca di acidi nucleici negativi consecutivamente (a distanza di almeno 24 ore tra raccolta dei campioni) e negatività di IgM e IgG a distanza di 7 giorni dall'inizio della malattia, si può escludere la diagnosi di COVID-19.

X. Trattamento

I casi sospetti e quelli accertati vanno ricoverati e trattati nelle strutture che sono dotate di condizioni necessarie per effettuare un isolamento efficace. I casi sospetti vanno isolati nelle stanze singole, invece più casi accertati possono essere messi nella stessa stanza.

I pazienti con forma molto severa vanno prontamente ricoverati in ICU.

1. Trattamento standard

- a. Riposo a letto, garantire introito calorico, prestare attenzione all'omeostasi corporea, all'equilibrio idro-elettrolitico, monitoraggio attento dei parametri vitali come SpO₂, ecc.
- b. In base al decorso controllare emocromo, esame urine, PCR, funzionalità epatica, funzionalità renale, enzimi miocardici, LDH, CPK, coagulazione, EGA (emogasanalisi), radiologia toracica, ecc. Controllare citochine infiammatorie se disponibili.

- c. Supporto tempestivo con ossigenoterapia, tra cui cannula nasale, maschera reservoir e ossigeno ad alti flussi per via nasale. Se disponibile, anche trattamento con combinazione di idrogeno e ossigeno (H₂/O₂: 66.6%/33.3%).
- d. Farmaci antivirali: interferone-alfa (per adulti 5.000.000 U alla volta oppure dosi equivalenti, con aggiunta di 2 mL di acqua sterile, per inalazione aerosol 2 volte/die), lopinavir/ritonavir (per adulti 200 mg/50 mg 2 cp x 2/die, non superare 10 giorni di trattamento), ribavirina (consigliato uso in associazione con interferone-alfa oppure lopinavir/ritonavir, per adulti 500 mg ad ogni infusione ev., 2-3 infusioni ev./die, non superare 10 giorni di trattamento), cloroquina (per adulti tra 18-65 anni. Se peso ≥ 50 kg, 500 mg x 2/die per 7 giorni; se peso < 50 kg, 500 mg x 2/die nei primi due giorni, 500 mg x 1/die dal terzo fino al settimo giorno), umifenovir (Arbidol) (per adulti 200 mg x 3/die, con durata di trattamento fino a 10 giorni). Prestare attenzione alle reazioni avverse dei farmaci, alle loro controindicazioni (controindicata cloroquina nei soggetti cardiopatici) e alle loro interazioni con altri farmaci. Durante il trattamento valutare continuamente l'efficacia dei farmaci in uso. Si sconsiglia associazione di 3 o più farmaci antivirali sopracitati. In caso di comparsa di effetti collaterali, si consiglia pronta sospensione. Durante il trattamento delle pazienti gravide affette da COVID-19 bisogna considerare l'età gestazionale, possibilmente ricorrere ai farmaci con minor effetto sul feto. Inoltre, si dovrebbe considerare un'eventuale interruzione di gravidanza per la prosecuzione delle cure, previo consenso informato.
- e. Antibiotici: evitare uso inappropriato o indiscriminato di antibiotici, soprattutto quelli ad ampio spettro d'azione.

2. Trattamento della forma severa e di quella molto severa

- a. Principi di base: trattare in base alla clinica, prevenire e trattare tempestivamente le complicanze, trattare le patologie di base, prevenire le infezioni secondarie, supportare prontamente l'insufficienza degli organi.
- b. Supporto respiratorio:
 - i. Ossigeno terapia di base: i pazienti con forma severa dovrebbero ricevere ossigenoterapia tramite cannula nasale o maschera facciale. Bisogna valutare tempestivamente se vi è miglioramento della dispnea e/o dell'ipossiemia.
 - ii. Ossigenoterapia ad alti flussi per via nasale o ventilazione meccanica non invasiva: quando l'ossigenoterapia di base non riesce ad alleviare la dispnea e/o l'ipossiemia, si può considerare di usare ossigenoterapia ad alti flussi o ventilazione meccanica non invasiva. Se entro poco tempo (1-2 ore) non si ottiene un miglioramento clinico o addirittura si ha un peggioramento clinico, bisogna procedere tempestivamente con intubazione endotracheale e ventilazione meccanica invasiva.
 - iii. Ventilazione meccanica invasiva: adottare strategia di ventilazione polmonare protettiva, cioè volume corrente piccolo (4-8 mL/kg di peso ideale) e pressione di plateau bassa (<30 cmH₂O) per la ventilazione meccanica allo scopo di ridurre il danno polmonare indotto dalla ventilazione meccanica. Nel garantire bassa pressione di plateau, si può adottare una PEEP (Positive-End-Expiratory Pressure) alta, garantendo giusta umidificazione delle vie aeree, evitando sedazione prolungata, adottando svezzamento precoce ed iniziando successivamente riabilitazione polmonare. Molti pazienti hanno asincronia paziente-ventilatore, in questi casi si deve prontamente ricorrere ad uso di sedativi e miorilassanti. In base alle secrezioni delle vie aeree, scegliere la modalità di aspirazione endobronchiale a circuito chiuso. In caso di necessità eseguire broncoscopia per scegliere la strategia di trattamento.
 - iv. Trattamento di salvataggio: per i pazienti con ARDS severa, si consiglia espansione polmonare. Se le risorse personali lo consentissero, si dovrebbe eseguire la ventilazione in posizione prona per almeno 12 ore ogni giorno. Per coloro che ottengono effetto scarso con ventilazione meccanica in posizione supina, se possibile, si deve considerare ECMO (ExtraCorporeal Membrane Oxygenation), le cui indicazioni sono: 1) PaO₂/FiO₂ persistentemente < 80 mmHg per almeno 3-4 ore con FiO₂ > 90%; 2) pressione di plateau ≥ 35 cmH₂O. Nei pazienti con sola insufficienza respiratoria la prima scelta è ECMO veno-venoso. In caso di necessità di supporto circolatorio, la prima scelta è ECMO veno-arterioso. Quando si ha il controllo della patologia di base in associazione ai segni di recupero cardio-polmonare, si può tentare lo svezzamento.

- v. Supporto di circolo: alla base di un adeguato riempimento volemico, migliorare la microcircolazione, usare i farmaci vasoattivi, monitorare attentamente la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca, la variazione del flusso urinario, i lattati e l'eccesso di basi (tramite EGA), se necessario effettuare monitoraggio emodinamico invasivo o non, come ecografia Doppler, ecocardiografia, monitoraggio invasivo della pressione arteriosa e di PiCCO (Pulse Contour Continuous Cardiac Output). Durante la gestione dei pazienti, prestare attenzione al bilancio idrico, evitando eccessivo riempimento o svuotamento. In caso di incremento della frequenza cardiaca maggiore del 20% rispetto alla frequenza basale o calo pressorio maggiore del 20% rispetto al valore basale, in associazione alla scarsa perfusione periferica e alla contrazione di diuresi, ecc., si deve attentamente valutare l'eventuale insorgenza di condizioni come shock settico, emorragia gastrointestinale, insufficienza cardiaca, ecc.
- vi. Insufficienza renale e terapia sostitutiva renale: in caso di danno renale nei pazienti con forma molto severa, bisogna attivamente cercarne la causa, come ipovolemia, nefrotossicità da farmaci, ecc. Nel trattamento dei pazienti con insufficienza renale bisogna prestare attenzione al bilancio idro-salino e all'equilibrio acido-base; nel supporto nutrizionale bisogna prestare attenzione al bilancio dell'azoto, alla supplementazione calorica e dei micronutrienti, ecc. I pazienti con forma severa possono essere sottoposti a CRRT (Continuous Renal Replacement Therapy), le cui indicazioni sono: 1) iperkaliemia; 2) acidosi; 3) edema polmonare o ipervolemia; 4) gestione del bilancio idrico in caso di MOF.
- vii. Plasma dei pazienti convalescenti: indicato in malattia rapidamente progressiva, forma severa e quella molto severa. Per la somministrazione e la posologia fare riferimento ad "Utilizzo del plasma dei pazienti affetti da polmonite da SARS-CoV-2 in fase di convalescenza".
- viii. Purificazione ematica: il sistema di purificazione ematica comprende plasmferesi, immunoassorbimento, emoperfusione, emofiltrazione, filtrazione del plasma, ecc., può eliminare le citochine infiammatorie, interrompendo la "tempesta di citochine", di conseguenza riduce il danno all'organismo da reazioni infiammatorie. È indicato nel trattamento della fase intermedia della tempesta di citochine nella forma severa e in quella molto severa.
- ix. Immunoterapia: nei pazienti con polmonite bilaterale estesa e con forma severa, in presenza di elevato livello di IL-6, si può usare tocilizumab. La dose alla prima somministrazione è di 4-8 mg/kg, la dose consigliata è 400 mg, diluita in soluzione fisiologica NaCl 0.9%, con tempo di infusione di almeno 1 ora. In caso di scarso beneficio dopo la prima somministrazione, si può risomministrare una seconda volta alla stessa dose dopo 12 ore dalla prima somministrazione. Le somministrazioni cumulative massime sono due, la dose massima ad ogni somministrazione è di 800 mg. Prestare attenzione agli eventuali eventi avversi. È controindicato nei pazienti con infezioni attive.
- x. Altre terapie
 Nei pazienti con ipossiemia progressiva, rapida progressione radiologica o iperattività infiammatoria, si possono considerare glucocorticoidi per breve periodo (3-5 giorni). Si consiglia una dose equivalente che non supera quella di metilprednisolone 1-2 mg/kg/die. Bisogna prestare attenzione al fatto che dose elevata di glucocorticoidi può rallentare l'eradicazione del SARS-CoV-2 per via dell'effetto immunosoppressivo. Si può usare i fermenti lattici per mantenere l'equilibrio del microbiota intestinale e prevenire le infezioni secondarie.
 Per bambini con forma severa e quella molto severa si possono considerare le gammaglobuline ev.
 Le donne gravide affette da forma severa o molto severa della malattia dovrebbero interrompere la gravidanza con il parto cesareo come modalità di prima scelta.
 I pazienti affetti da COVID-19 spesso soffrono di ansia e paura, quindi è indicato il consulto psicologico.

3. Medicina tradizionale cinese

XI. Criteri di dimissione e post-dimissione

1. Criteri di dimissione:

- a. Ritorno alla normale temperatura corporea per più di 3 giorni.
- b. Miglioramento notevole della sintomatologia respiratoria.

- c. Miglioramento notevole dei segni radiologici.
- d. Negatività della ricerca di acidi nucleici nei campioni provenienti dalle vie aeree, come tampone orofaringeo, espettorato, ecc., per due volte consecutive (a distanza di almeno 24 ore tra la raccolta dei campioni). I pazienti che soddisfano i criteri sopracitati possono essere dimessi.

2. Post dimissione:

- a. L'ospedale di riferimento deve mantenere contatto con la struttura sanitaria locale, dove il paziente risiede, e condividere con essa le documentazioni cliniche.
- b. Dopo la dimissione si consiglia la prosecuzione di altri quattordici giorni di isolamento, indossando la mascherina e continuando il monitoraggio della condizione di salute. Se possibile, bisogna stare in una stanza singola ben ventilata, ridurre i contatti ravvicinati con i familiari, mangiare separatamente dagli altri componenti della famiglia, prestare attenzione all'igiene delle mani ed evitare attività all'esterno.
- c. Si consiglia visita di follow-up a distanza di 2 e 4 settimane dalla dimissione.

XII. Principi di trasferimento dei pazienti

Seguire le indicazioni contenute nel "Programma di trasferimento dei pazienti affetti da COVID-19".

XIII. Prevenzione e controllo delle infezioni intraospedaliere

Attenersi scrupolosamente alle indicazioni fornite dalla "Guida alla prevenzione e al controllo delle infezioni intraospedaliere di COVID-19 (edizione uno)" e dalle "Linee Guida sull'ambito di utilizzo dei dispositivi di protezione individuale per protezione dall'infezione da SARS-CoV-2".

Cosa leggerete in questa edizione



Antonio Rapisarda

- *Tommaso Micelli Ferrari*, oltre l'intervista diretta e "verace" con i nostri lettori in cui si evidenzia uno spaccato professionale e umano di primo livello, ci invia e con gradimento pubblichiamo un articolo in cui sono stati arruolati 20 pazienti, 12 maschi e 8 femmine di età compresa tra 58 e 80 anni di età, tutti affetti da MER membrana epiretinica idiopatica, sottoposti a vitrectomia 25 G via pars plana e peeling di MER+ MLI. Lo studio è stato svolto all'Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "MIULLI" di Acquaviva delle Fonti che Micelli Ferrari con prestigio dirige. I pazienti sottoposti a vitrectomia sono stati studiati con Angio-OCT misurando FAZ, densità vascolari superficiale e profonda in sede foveale e parafoveale, spessore retinico centrale al baseline e nel follow-up. I risultati riportati sono incoraggianti: l'acuità visiva migliora nei sei mesi dalla chirurgia. Le variazioni della FAZ prese in considerazione non risultano statisticamente significative, mentre lo spessore retinico in sede centrale diminuisce progressivamente dopo la chirurgia. Lo studio molto particolareggiato per gli aspetti vascolari evidenzia altresì che la densità vascolare del plesso superficiale in sede foveale resta stabile, mentre quella del profondo migliora nei sei mesi nel post-operatorio. Tommaso è chirurgo retinico di grande tempra e con elevati numeri d'interventi sulle spalle. In questo interessante lavoro la sua passione anche per l'imaging Hi-tech emerge con prepotenza, proponendo molti spunti di discussione per ulteriori e promettenti ricerche.

- *Enrico Peiretti e Filippo Tatti* ci introducono nella corioretinite sierosa centrale (CRSC) con un taglio del tutto unico. La sierosa centrale è una patologia

retinica che si manifesta con un distacco della retina sensoriale a livello del polo posteriore. Nonostante la maggior parte dei casi è una patologia acuta autolimitante, nel 5% il fluido sottoretinico può permanere, recidivare, o persistere per più di 6 mesi, determinando una condizione cronica. I pazienti visitati al centro di Retina Medica della Clinica Oculistica dell'Università di Cagliari, 136 soggetti per 272 occhi, sono stati sottoposti a una batteria completa di esami, foto fundus a colori e infrarosso, autofluorescenza, fluorangiografia, ICG e OCT/OCTA. I soggetti reclutati avevano almeno un episodio di distacco sieroso del neuroepitelio per 6 mesi consecutivi o oltre. Nel loro studio di alto livello scientifico gli autori evidenziano l'utilità dell'angiografia OCT e l'efficacia di differenti trattamenti per la comparsa di membrane neovascolari associate a CRSC cronica. Il contributo ricevuto da Enrico Peiretti che la nostra Rivista con piacere pubblica, apprezzato e completo, aumenta le nostre conoscenze, e conferma il livello scientifico raggiunto. Grazie Enrico per aver scelto nuovamente Oftalmologia Domani per comunicare le tue ricerche e studi che svolgi con alacre impegno nell'Università di Cagliari.

- *Guido Giannecchini* e il figlio *Iacopo* descrivono le complicazioni intervenute in un intervento di cataratta con faco e impianto di IOL per comparsa della sindrome IFIS. Gli autori descrivono dettagliatamente i gravi inconvenienti intercorsi, intraoperatori e post-operatori, in un paziente che assumeva da oltre 5 anni un alfabloccante per ipertrofia prostatica benigna. L'intervento chirurgico è stato particolarmente difficile con impegno dell'iride nel tunnel corneale,

nelle paracentesi di servizio e nella bocca del faco. Durante l'intervento la capsula posteriore si è rotta con ritenzione di frammenti del nucleo in camera vitrea. Il periodo post operatorio è stato altrettanto impegnativo, non scevro da complicanze. Si è verificato distacco retinico con PVR e, in seguito, atrofia del polo posteriore e scompenso corneale. Queste gravi complicanze hanno spinto gli autori a una rivisitazione della letteratura per cercare di prevenire, oltre le migliori conoscenze, la comparsa di IFIS. Scoprire i segni che possono far prevedere la comparsa di uno sbandieramento del piano irideo programmando la strategia chirurgica più idonea per tempo, è stato lo scopo di quest'articolo. La prudenza non è mai troppa e le precauzioni sempre poche con IFIS. L'articolo è particolarmente avvincente come un thriller; i consigli che emergono sono molto utili specie se hanno come fonte chirurghi esperti come Guido Gianecchini con migliaia di cataratte effettuate. Grazie Guido per averci dato questa testimonianza sicuramente apprezzata ed utile ai chirurghi della cataratta.

- *Amedeo Lucente* apre il primo quadrimestre 2020 della Rivista con un articolo sulla relazione tra glaucoma e macula. Il glaucoma ha visto negli ultimi anni un progressivo impegno verso la diagnosi sempre più precoce. Il dato funzionale del Campo Visivo è supportato da tempo dai dati strutturali che gli OCT forniscono sul nervo ottico e sulla macula. L'aspetto vascolare OCTA sulla papilla ottica viene a completare l'imaging strutturale, con promettenti incipit, spesso dirimenti e di utile supporto. L'imaging vascolare che la IOP elevata può determinare in macula è argomento ancora poco studiato, poco conosciuto e utilizzato nella pratica clinica, con riferimenti scientifici non consolidati, anche se molto promettenti. Come al solito l'ampia bibliografia discussa accredita ulteriormente l'articolo. La scelta di affrontare un argomento foriero di appassionati dibattiti tra esperti di OCT/OCTA, apre agli utilizzatori di questi device nuove prospettive di studio. La discussione critica sulla fisiopatologia vascolare del glaucoma, ancora in via di conferme, e i robusti dati strutturali,

ormai consolidati scientificamente, viene affrontata da Amedeo con spirito didattico per coinvolgere maggiormente alla discussione. I molti contributi e le personali considerazioni riportate nell'articolo confermano l'impegno nella ricerca necessario per una disamina così completa. Grazie Amedeo per il tuo impegno a favore della Rivista.

- *Giuseppe Vadalà e Chiara Paci* aprono con questa prima parte l'ampio scenario dell'epifora, di frequente riscontro nella pratica clinica ed altrettanto spesso affrontata con superficialità o quantomeno con arrendevolezza. L'obiettivo principale è identificare la causa dell'epifora prima di pensare ad appropriati trattamenti. Come sempre, "anamnesi è mezza diagnosi", come più volte gli insegnamenti dei nostri Maestri suggerivano: ognuno di noi può testimoniare con affetto questo consiglio. Saper porre le giuste domande può spesso aiutare molto verso un corretto inquadramento clinico del problema. Sentire dal paziente: ho l'occhio bagnato (watery eye) oppure ho un occhio che lacrima (tearing eye) non è la stessa cosa, come gli autori suggeriscono. Un watery eye il più delle volte è espressione di un'iperlacrimazione, mentre un tearing eye è conseguenza di un problema alle vie lacrimali. Giuseppe Vadalà, Presidente della SICOP Società Italiana di Chirurgia Oftalmoplastica, si è dedicato da anni a questa patologia, con impegno, energia e studio. A questo primo articolo seguiranno altri che la Redazione ha richiesto per far luce, in modo più sistematico e didattico, sul paziente con epifora, verso il quale la non conoscenza è causa di colpevole disattenzione e/o sottovalutazione. Grazie Giuseppe per aver preferito Oftalmologia Domani nello scambio di queste preziose ed utili informazioni.

Buona lettura!

Antonio Repisarda

Dopo due anni di interviste a colleghi prestigiosi in lungo ed in largo per la nostra penisola, continuiamo a incontrare e conoscere altri Oftalmologi, riferimento sicuro dell'eccellenza dell'Oculistica Italiana. Dopo questi trascorsi, tra domande più o meno provocatorie, sempre affettuose, di palese vicinanza, e risposte sincere, che hanno evidenziato uno spaccato umano a volte sconosciuto con percorsi culturali e scientifici di sicuro pregio, la Rivista continua la conoscenza del mondo dell'Oftalmologia Italiana che conta, che fa scuola, che produce scientificamente. Avvicineremo nuovi colleghi, testimoni del loro successo professionale e delle strutture pubbliche o private che dirigono. Condividere esperienze e percorrere le carriere di tanti leader irrobustisce lo spirito, specie dei giovani, nell'affrontare gli ostacoli che inevitabilmente incontreranno nel percorso professionale.

Aspetti organizzativi e iter professionali tanto diversi sono emersi dai colloqui finora realizzati. I contatti sono stati sempre amichevoli, di vicinanza, a volte con toni affettuosi, tutti incipit distintivi del nostro agire, seguendo le originali ispirazioni e propositi dei fondatori della Rivista. Antonello Rapisarda ha condiviso questi percorsi fin dall'inizio e ora, con nuovi stimoli propulsivi e rinnovata forza d'idee, continua l'iniziale cammino intrapreso con brio speculativo e scientifico rivolto verso il futuro, con animo sempre indomito.

Spesso, nelle risposte degli intervistati sono emersi aspetti, aneddoti, vicende, opportunità culturali del tutto personali, vissute con impegno e non comune solerzia. Questi frangenti hanno visto i nostri protagonisti raccontare un percorso professionale mai scontato o troppo facile, con ascese o inaspettate pause. Gli aspetti umani e il carattere degli intervistati sono emersi prepotenti nelle pieghe delle risposte, con toni di vicinanza nelle espressioni sempre dirette, asciutte, mai affettate, con positivi riscontri dai lettori.

E' questo il vero mondo dell'Oftalmologia Italiana: un panorama di professionalità variegato, propositivo, pronto al servizio verso la comunità, favorevole alla scienza, alla ricerca, aperto alle novità,



con spirito critico e costruttivo, senza altre finalità se non la salute dei pazienti. Dagli intervistati mai arrendevolezza, mai alcuna intransigenza tranne che a favore dell'onestà intellettuale, qualità imprescindibile e inalienabile per un corretto e proficuo percorso di crescita condiviso. Le divisioni che

stiamo vivendo in questo triste periodo della storia dell'Oftalmologia Italiana inevitabilmente indeboliscono tutti, aumentano le distanze, ostacolano il dialogo, sempre auspicabile, irrigidiscono le posizioni, acuiscono le contrapposizioni, fanno scendere il dibattito nella ricerca della verità specialmente tra professionisti di livello.

Ogni intemperanza verbale e scritta dovrebbe essere bandita, sempre. Se a volte nella foga della discussione si oltrepassano i limiti del decoro per irrimediabile veemenza oratoria, subito dopo, calmati gli animi, si chiede venia, si rettifica ogni scomposto atteggiamento, si rimodula il proprio dire, nella sostanza e non solo nei toni. E' esperienza comune che rettificare un errore diventa segno di rinnovata dignità etica.

Nessuna ragione, anche la più valida e documentata può giustificare l'utilizzo d'invettive, ingiurie o tantomeno personali maldicenze. I contrasti umani, specie tra persone di scienza che per anni hanno condiviso percorsi ed esperienze comuni, non possono scadere in riprovevole ripugna.

Questa stagione di divisioni deve finire. Un nuovo percorso di condivisione, personale e scientifico, pur mantenendo i necessari distinguo, deve necessariamente inaugurarsi.

L'Oftalmologia Italiana merita una nuova possibilità nella scia dell'eccellenza etica e scientifica che ha sempre avuto, per esplorare nuovi orizzonti con rinnovato rispetto reciproco.



Intervista al Dott. Tommaso Micelli Ferrari

Direttore U.O.C. di Oculistica Ospedale Regionale Generale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti (BA)

La sua formazione si è divisa tra il periodo universitario trascorso a Modena dove si è laureato e la Specializzazione a Bari.

Come ricorda quegli anni di formazione in luoghi così diversi?

Quale aneddoto emozionante rimasto nella sua memoria vuole partecipare ai nostri lettori?

Non potrò mai dimenticare il mio esame di oculistica. Ero molto entusiasta, principalmente perché era la specialità di mio padre e ci tenevo a dimostrare di essere preparato, soprattutto a lui.

Fui chiamato per essere interrogato prima dal dott. Mazza, aiuto del prof. Bagolini, che mi valutò in modo estremamente positivo, poi, proprio quando pensavo di aver superato l'esame con successo, fui inaspettatamente e ingiustificatamente convocato dal dott. Peduzzi, anche lui aiuto universitario in rotta con il suo collega. Questi, per dimostrare che il primo assistente aveva commesso un errore, mi formulò le stesse domande e, a fronte delle mie risposte corrette, anzi anche migliori di quelle che avevo fornito durante il precedente esame, mi interrompeva e contestava ogni mia affermazione dicendomi che per lui era tutto sbagliato.

Finito l'esame pensai di essere capitato in una gabbia di matti e che non avrei mai fatto l'oculista.

Una volta laureatomi, cambiai decisamente idea. La fortuna volle che mio padre, già primary di oculistica presso l'Ospedale di Lecce, mi fece incontrare con il prof Cardia e ritornò il mio grande amore per questa affascinante ed appassionante materia.

Anche se, in realtà, devo il mio successo alle mie notevoli capacità calcistiche, che mi fecero diventare il pupillo del prof. Sborgia, grande appassionato di questo sport, il quale non poté credere di aver finalmente trovato un oculista disposto a giocare come portiere. Del resto avevo giocato in porta per tutti gli anni dell'Università in squadre minori del Modena e, di certo, non mi lasciavo intimorire dal rischio di farmi male alle mani, almeno quando ero giovane.



Le motivazioni personali nella scelta della professione medica e per l'Oftalmologia in particolare sono sempre le stesse: passione, esperienze familiari, suggerimenti di un amico, casualità. Se si scava nel profondo dei ricordi, si trovano spesso episodi del tutto personali, molti singolari.

Quali sono stati i suoi percorsi emozionali che hanno guidato queste scelte? In che modo le sue tendenze

caratteriali hanno determinato il successo negli studi e quello professionale?

Da piccolo giocavo sempre nello studio di mio padre, mi divertivo a toccare tutto, a spostare i suoi strumenti di lavoro, con suo grande disappunto e divertimento. Da grande per me è stato naturale intraprendere la sua stessa carriera, seguire le sue orme era ciò che più desideravo; era un professionista estremamente preparato ed apprezzato, quindi la sfida di conquistare la sua approvazione costituiva per me una grande motivazione. Durante gli anni della specializzazione tornavo a casa tutti i fine settimana, perché lui si era gravemente ammalato e il sabato lo passavo in sua compagnia a raccontargli le mie prime esperienze, a descrivergli quello che stavo apprendendo. L'orgoglio e il rispetto che mi dimostrava ascoltandomi mi infondeva coraggio e voglia di imparare.

Mi ha trasmesso la passione e l'amore per l'oculistica e il mio più grande dispiacere è che non ha potuto vedermi diventare un oculista: è morto un anno prima della mia specializzazione, ma so che quel giorno ha gioito con me.

Ruolo importante ha svolto mia moglie Matilde, Oculista anche lei. Il suo incontro durante gli anni di specializzazione e la sua notevole preparazione e competenza sono state per me stimolo continuo. Condividere con lei le esperienze quotidiane mi ha dato la serenità di superare i vari ostacoli che si incontrano e di vivere il mio lavoro con gioia.

La sua passione verso le patologie del polo posteriore

si è manifestata molto precocemente, prima come Responsabile del Centro di Fluorangiografia e Retinopatia Diabetica nel 1991, e dopo del Centro di Patologia Vitreo-Retinica nel 1993 sempre al Policlinico di Bari.

Quali Maestri hanno ispirato e guidato questa scelta? Lei è diventato tra i chirurghi retinici di riferimento non solo per la Regione Puglia. Quali sono stati suoi i percorsi formativi?

Il mio Maestro è stato il Prof. Cardia; il suo incontro mi ha trasformato, lavoravo a stretto contatto con lui e mi ha insegnato tutto. Mi consigliava di immaginare che il paziente fosse un libro da cui poter imparare sempre qualcosa, anche di fronte ad un'attività routinaria, mi ripeteva di "leggere" sempre attentamente. Non si è limitato ad insegnarmi il metodo e le varie tecniche chirurgiche, che conosco e padroneggio solo grazie ai suoi consigli, ma mi ha fatto diventare un medico sotto ogni punto di vista, umano e professionale.

Era un grande chirurgo; mi voleva sempre come suo secondo fino all'ultima chirurgia che fece nel 2002; spero di aver soddisfatto le aspettative che lui riponeva in me, anche se, a causa della sua prematura morte, non ha potuto veder realizzati i miei successi lavorativi. Non dimenticherò mai il mio primo intervento importante: un distacco ab esterno. Lui era nella sua stanza, aspettò per tutta la durata dell'operazione e andò via solo dopo che avevo finito di operare. Un grande uomo, non solo un grande maestro.

Poi, nel corso degli anni, ho avuto la possibilità di confrontarmi con tanti altri chirurghi e la curiosità di conoscere e sperimentare mi ha sempre contraddistinto. Posso dire che è stato questo aspetto del mio carattere a migliorarmi e ad imparare sempre di più da chiunque incontrassi sul mio percorso.

Dal marzo 2007 è il Direttore dell'Unità Operativa Complessa di Oculistica dell'Ospedale Generale Regionale F. Miulli di Acquaviva delle Fonti. Come ha organizzato il Reparto? Quali gli interventi chirurgici più frequenti? Come ha aggiornato la strumentazione della sua Unità Operativa? Ha ancora progetti da realizzare?

Quando sono diventato direttore dell'Unità operativa del Miulli, ho portato con me gli anni di esperienza che avevo svolto in clinica a Bari. L'amministrazione mi ha dato la possibilità di scegliermi i collaboratori e uno di loro è poi diventato mio genero; mi ha messo a disposizione tre sale operatorie e una tecnologia molto

avanzata. Hanno scommesso su di me e mi auguro che ora possano ritenersi soddisfatti dei risultati raggiunti dalla mia squadra. Chiaramente la mia passione per "la retina" sia medica che chirurgica fa da padrone nei corridoi del mio reparto, ma non solo di retina vive la mia equipe. Penso di aver un reparto completo in grado di affrontare tutte le patologie mediche e chirurgiche oculari. La stessa curiosità che contraddistingue me la ricerca e pretendo anche dai miei collaboratori e per questo costituiamo un'ottima squadra.

Spesso criticiamo la gestione della Sanità senza conoscere le mille difficoltà che s'incontrano, legislative e burocratiche.

Come organizzerebbe l'offerta dell'Oftalmologia nel nostro paese? Cosa non va veramente?

Ai giovani che si affacciano alla professione di oculista quali consigli vuole rivolgere?

Negli ultimi anni l'oftalmologia è diventata la "cenerentola" delle branche nel servizio sanitario pubblico, quella che nessuno vuole portare al ballo.

La politica sanitaria attuata non considera le nostre procedure complesse: una protesi d'anca è complessa, un distacco o un trapianto di cornea no.

Quindi, a mio parere, sarebbe meglio puntare su una forma mista pubblica privata con la compartecipazione del paziente. Questa soluzione ci permetterebbe di avere sempre una tecnologia avanzata e quindi di offrire prestazioni qualificate.

Ai ragazzi, che vengono da me per imparare, dico e dirò sempre: "siate curiosi". Quando finite il turno tornate a casa e studiate, leggete un articolo interessante, approfondite un tema complesso che vi incuriosisce. Mi piace ricordare a me stesso e a loro che nella vita è sempre importante non smettere mai di farsi domande, come diceva Einstein. La preparazione paga sempre.

Come Presidente SOM Società Oftalmologica Meridionale quali obiettivi si propone?

Le oltre trenta Società Scientifiche di Oftalmologia al momento attive in Italia avrebbero bisogno di una partnership più stretta, condividere programmi e progetti di ricerca comuni, intensificare gli scambi culturali?

La SOM è sempre stata una società di amici e ha lo scopo di aggiornarci con serenità, di confrontare le nostre esperienze e rafforzare i nostri rapporti.

Abbiamo in programma, oltre al congresso annuale, di attivare dei corsi itineranti nonché di realizzare una rete

per eseguire consulti rapidi nei casi complessi.

Altra possibilità che vorremmo ottenere è una biblioteca virtuale dove i soci possono consultare rapidamente i dati della letteratura.

Una società al servizio degli oculisti gestita dagli oculisti, abbiamo un ricambio generazionale con un consiglio giovane che ha tanto entusiasmo e tante idee. E' essenziale confrontarsi con le altre realtà, condividere i programmi e sviluppare insieme un percorso omogeneo.

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

No, non penso sia giusto; mia figlia è entrata a medicina superando il test di ingresso e abbiamo temuto che

fino all'ultimo potesse non farcela, ora è un'oculista preparata.

La possibilità, già sperimentata in altri Paesi, di far iscrivere gli studenti al primo anno con l'obbligo di rimanere in regola con il programma di corso, potrebbe essere una soluzione migliore per valutare la preparazione e l'interesse degli iscritti per la materia. In questo modo la selezione terrebbe più in considerazione le capacità dei ragazzi e sarebbe più meritocratica di un test a crocette di cultura generale, fisica o chimica.

Non condivido neanche l'attuale modalità di ingresso alla specializzazione; di certo il precedente sistema andava riformulato in favore di una maggiore trasparenza, ma sono state travisate le intenzioni di garantire correttezza. Oggi, non si tiene conto del percorso di studio, della tesi, della propensione del medico per quella materia, con la conseguenza che approdano nelle specialità medici demotivati, che magari avrebbero preferito - come prima scelta - un'altra specialità.

Ad oggi, posso dire che rifarei tutto, ma visto come hanno complicato la vita degli studenti non so se riuscirei.

Valutazione morfo funzionale con OCT angiografia nel paziente con pucker maculare sottoposto a chirurgia vitreo-retinica



Tommaso Micelli Ferrari, Roberta Zito

Abstract

Introduzione: Con il termine pucker maculare s'intende una membrana fibrocellulare avascolare che contraendosi deforma e distorce la regione maculare. Nasce in seguito ad una proliferazione di cellule gliali migrate sulla superficie retinica attraverso rotture della membrana limitante interna (MLI) in seguito, presumibilmente, a distacco posteriore di vitreo.

Scopo dello studio: Lo scopo dello studio prospettico condotto presso l'Ospedale "F.Miulli" di Acquaviva delle Fonti è stato quello di valutare con un esame angio-OCT, i cambiamenti a carico dei plessi vascolari retinici (superficiale e profondo) sia in sede foveale sia in sede parafoveale, della zona avascolare foveale (FAZ), dello spessore retinico nei pazienti con pucker maculare idiopatico sottoposti a peeling di MER e MLI.

Materiali e metodi: In questo studio prospettico sono stati arruolati 20 pazienti, 12 maschi e 8 femmine di età compresa tra 58 anni e 80 anni età, età media di $65,8 \pm 5,3$ anni, tutti affetti da MER idiopatica e sottoposti, tra dicembre 2018 e marzo 2019, a vitrectomia 25 G via pars plana e peeling di MER+ MLI presso l'Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "MIULLI" di Acquaviva delle Fonti, per opera della stessa equipe operatoria. Sia al baseline, sia nel follow up, ad 1 settimana, ad un mese, a tre mesi ed a sei mesi dalla chirurgia, tutti i pazienti sono stati sottoposti a visita oculistica con esecuzione di oftalmoscopia diretta e indiretta, valutazione di BCVA in unità logaritmica, Amsler test, OCT B-Scan e Angio-OCT. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a vitrectomia 25 G e peeling di MER e MLI. Con Angio-OCT sono stati misurati: FAZ, densità vascolari superficiale e profonda sia in sede foveale sia in sede parafoveale e spessore retinico centrale al baseline e nel follow up.

Conclusioni: Dai risultati ottenuti abbiamo osservato che: Il parametro funzionale acuità visiva migliora entro i sei mesi dalla chirurgia; le variazioni della FAZ tuttavia non risultano statisticamente significative. Lo spessore retinico in sede centrale diminuisce progressivamente dopo la chirurgia restando sostanzialmente stabile tra i tre e i sei mesi postoperatori. La densità vascolare a carico del plesso capillare superficiale in sede foveale resta sostanzialmente stabile per tutto il follow-up, mentre quella del plesso capillare profondo migliora durante i sei mesi di monitoraggio. In sede parafoveale ad una settimana dalla chirurgia la densità vascolare di ambo i plessi diminuisce. Non abbiamo trovato una correlazione statisticamente significativa tra BCVA e FAZ sia nel periodo preoperatorio sia in quello postoperatorio.

Keywords and abbreviations: Macular Pucker, vessel density in macular pucker, angio-oct in macular pucker, parafoveal density, vitrectomy in macular pucker

La membrana epiretinica (MER) o pucker maculare, dall'inglese pucker, "grinza" o "ruga", è una patologia dell'interfaccia vitreoretinica ove un'anomala proliferazione cellulare determina la formazione, sulla superficie della retina interna, di una membrana fibrocellulare avascolare che contraendosi, progressivamente deforma e distorce la regione maculare. Si tratta di una proliferazione di cellule gliali migrate sulla superficie retinica attraverso rotture della membrana limitante interna (MLI), rotture probabilmente derivate dal distacco posteriore di vitreo dalla regione maculare^(1;2). La MER è una patologia cronica, a lenta evoluzione. Il grado di compromissione della qualità di vista e quindi di vita del paziente è pertanto strettamente correlato al grado di evoluzione della malattia e alla durata della stessa⁽³⁾ (Figura 1).

Lo scopo dello studio prospettico condotto presso l'Ospedale "F.Miulli" di Acquaviva delle Fonti è stato quello di valutare con un esame angio-OCT, una metodica non invasiva e ripetibile i cambiamenti a carico dei plessi vascolari retinici (superficiale e profondo) sia in sede foveale sia in sede parafoveale, della zona avascolare foveale (FAZ), dello spessore retinico nei pazienti con pucker maculare idiopatico sottoposti a peeling di MER e MLI nonché di comprendere l'esistenza di correlazioni eventuali tra i parametri analizzati e le variazioni di acuità visiva pre e postoperatoria.

In questo studio prospettico sono stati arruolati 20 pazienti, 12 maschi e 8 femmine di età compresa tra 58 anni e 80 anni età, età media di 65,8 \pm 5,3 anni, tutti affetti da MER idiopatica e sottoposti, tra dicembre 2018 e marzo 2019, a vitrectomia 25 G via pars plana e peeling di MER+ MLI presso l'Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "MIULLI" di Acquaviva delle Fonti, per opera della stessa equipe operatoria. Abbiamo incluso nello studio pazienti con MER idiopatica in assenza di pregressi trattamenti fotocoagulativi per aree degenerative, fori, rotture retiniche che presentavano alla diagnosi metamorfopsie (Amsler positivo) e calo dell'acuità visiva (BCVA media pre-intervento di 0,5 logmar). I criteri di esclusione del nostro studio sono stati: glaucoma, CNV retinopatia diabetica, distacco di retina, pregressa vitrectomia, opacità diottriche, traumi oculari. Non abbiamo fatto distinzione tra fachici e pseudofachici, pertanto, laddove si è ritenuto necessario, è stato eseguito intervento di facoemulsificazione di cristallino catarattoso e impianto di IOL intraoculare al termine del

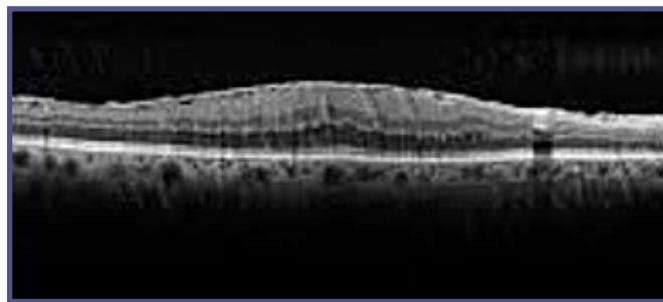


Fig. 1 - Pucker maculare.

nostro follow up.

Sia al baseline, sia nel follow up, ad 1 settimana, ad un mese, a tre mesi ed a sei mesi dalla chirurgia, tutti i pazienti sono stati sottoposti a visita oculistica con esecuzione di oftalmoscopia diretta e indiretta, valutazione di BCVA in unità logaritmica, Amsler test, OCT B-Scan e Angio-OCT. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a vitrectomia 25 G e peeling di MER e MLI. Dopo induzione di DPV, qualora non presente al momento dell'intervento, è stata eseguita una vitrectomia core e successivamente peeling sia di membrana epiretinica sia di MLI grazie all'utilizzo di un colorante capace di imbibire sia la MER sia la limitante interna (brilliant peel dual dye). Non è stato necessario utilizzare tamponanti retinici in alcun caso. Con Angio-OCT sono stati misurati: FAZ, densità vascolari superficiale e profonda sia in sede foveale sia in sede parafoveale e spessore retinico centrale al baseline e nel follow up.

I risultati ottenuti sono stati molto interessanti, abbiamo infatti notato che:

L'acuità visiva media al baseline era di 0,5 \pm 0,18 logmar. L'acuità visiva media a 1 settimana era di 0,4 \pm 0,18 logmar. L'acuità visiva media a 4 settimane era di 0,3 \pm 0,14 logmar. L'acuità visiva media a 12 settimane era di 0,2 \pm 0,14 logmar. L'acuità visiva media a 24 settimane era di 0,2 \pm 0,11 logmar.

I 20 pazienti sottoposti a valutazione nel nostro studio

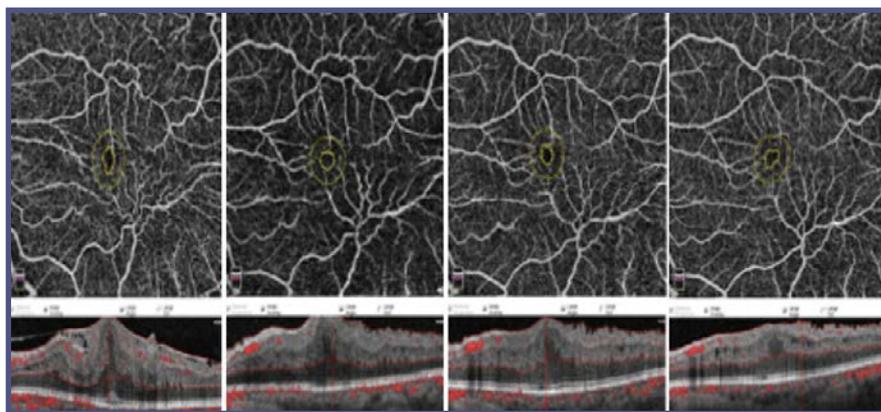


Fig. 2 - Angio-oct in paziente affetto da pucker maculare, pre operatorio e post operatorio ad 1,3 e 6 mesi.

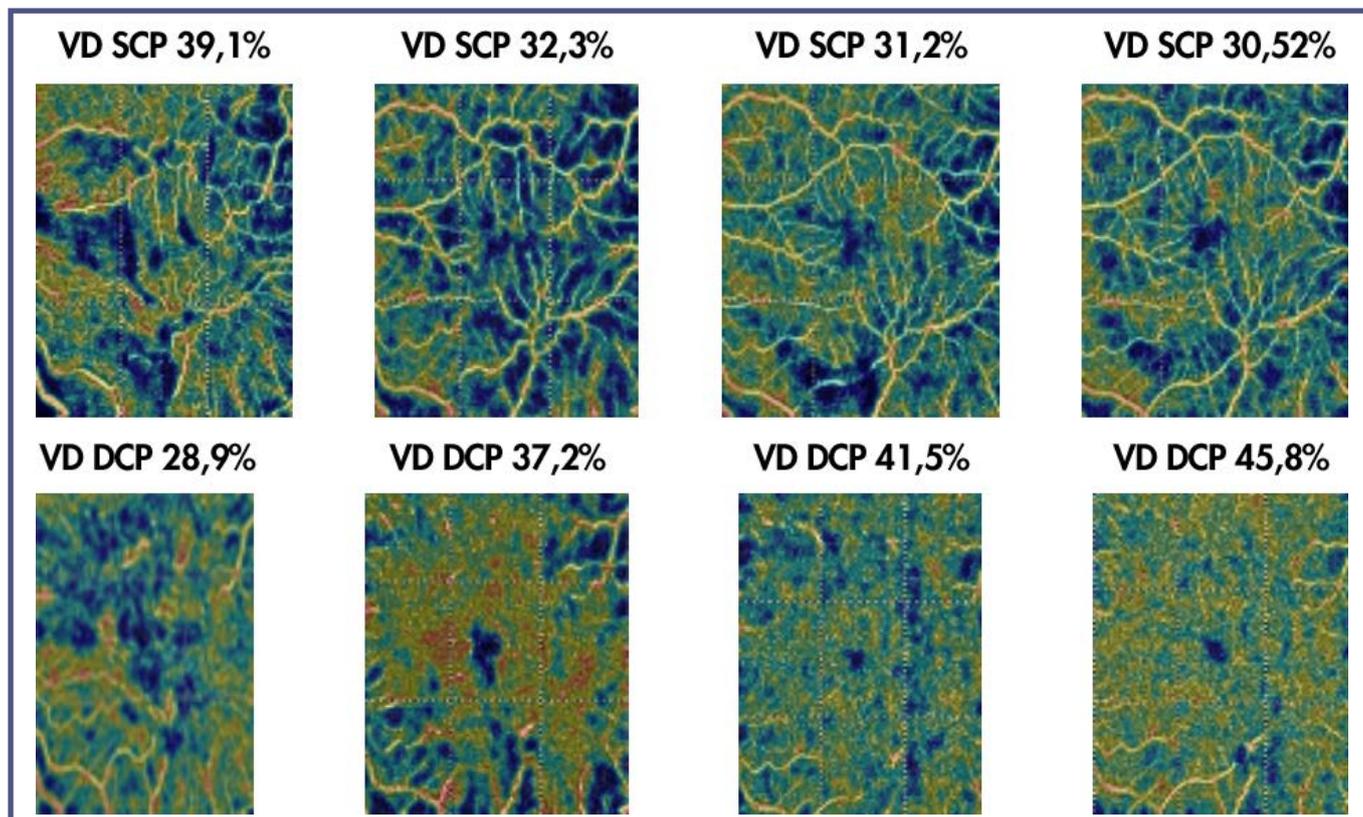


Fig. 3 - Densità vascolare dei plessi superficiale e profondo in paziente affetto da pucker maculare, nel preoperatorio e postoperatorio ad 1,3 e 6 mesi.

presentavano una CRT (Central Retinal Thickness) preoperatoria compresa tra 299 e 711 μm con valore medio pre operatorio di $443,9 \pm 86,78 \mu\text{m}$. Il CRT medio al baseline era di $443,85 \pm 86,78 \mu\text{m}$, a 1 settimana era di $420,15 \pm 77,26 \mu\text{m}$, a 4 settimane era di $395,60 \pm 64,15 \mu\text{m}$, a 12 settimane era di $369,4 \pm 58,15 \mu\text{m}$, a 24 settimane era di $364,40 \pm 56,81 \mu\text{m}$. Per quanto riguarda la densità vascolare i nostri pazienti avevano una densità vascolare superficiale (SCP-F) media preoperatoria in sede foveale di $35,70 \pm 6,05\%$, una densità vascolare profonda (DCP-F) media preoperatoria in sede foveale di $36,79 \pm 8,17\%$, una densità vascolare superficiale (SCP-P) media preoperatoria in sede parafoveale di $46,38 \pm 5,53\%$ e una densità vascolare profonda (DCP-P) media preoperatoria in sede parafoveale di $45,03 \pm 6,93\%$. La SCP-F media ad una settimana dalla chirurgia era di $33,66 \pm 6,10\%$ mentre la DCP-F era di $37,86 \pm 6,23\%$. La SCP-F media a 4 settimane dalla chirurgia era di $34,82 \pm 5,72\%$ e la DCP-F era di $39,31 \pm 5,30\%$. La SCP-F media a 12 settimane dalla chirurgia era di $33,61 \pm 6,20\%$ mentre la DCP-F era di $39,18 \pm 5,57\%$. La SCP-F media a 24 settimane dalla chirurgia era di $33,84 \pm 6,16\%$, la DCP-F era di $40,97 \pm 5,13\%$. La SCP-P media ad una settimana dalla chirurgia era di $42,06 \pm 5,92\%$ e la DCP-P era di $44,48 \pm 6,64\%$.

La SCP-P media a 4 settimane dalla chirurgia era di $45,14 \pm 4,81\%$, la DCP-P era di $48,18 \pm 6,05\%$. La SCP-P media a 12 settimane dalla chirurgia era di $45,35 \pm 4,88\%$ mentre la DCP-P era di $50,27 \pm 4,46\%$. Infine la SCP-P media a 24 settimane dalla chirurgia era di $46,36 \pm 4,87\%$ e la DCP-P era di $51,46 \pm 4,27\%$. (Figure 2, 3) (Grafico 1, 2, 3)

Riassumendo i risultati del nostro studio possiamo dire che:

- *Il parametro funzionale acuità visiva resta sostanzialmente stabile nel primo periodo di follow up mentre mostra un progressivo e statisticamente significativo miglioramento a 3 e a 6 mesi dalla chirurgia maggiormente evidente tra la prima e la ventiquattresima settimana postoperatoria.*
- *L'aspetto morfologico della FAZ migliora ad un mese dal peeling restando sostanzialmente stabile nel primissimo periodo post operatorio. Le sue dimensioni tendono ad aumentare leggermente ad una settimana dalla chirurgia, in modo più evidente verso il primo e il terzo mese post operatorio e ancora più evidente a sei mesi di follow-up. Le variazioni della FAZ tuttavia non risultano statisticamente significative.*
- *Lo spessore retinico in sede centrale diminuisce*



Grafico 1

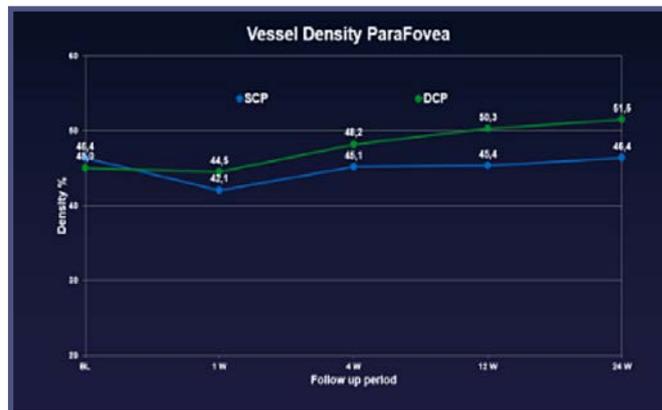


Grafico 2

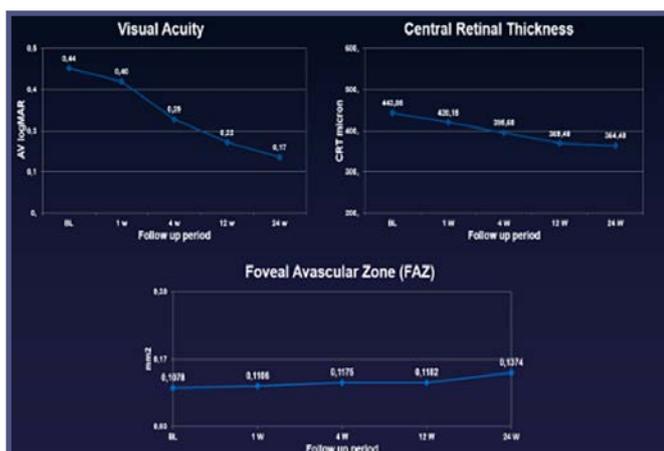


Grafico 3

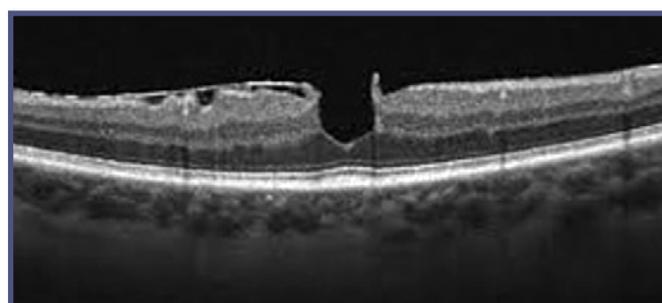


Fig. 4 - Foro maculare.

progressivamente dopo la chirurgia restando sostanzialmente stabile tra i tre e i sei mesi postoperatori. Le sue variazioni risultano essere statisticamente significative.

- La densità vascolare a carico del plesso capillare superficiale in sede foveale resta sostanzialmente stabile per tutto il follow-up, mentre quella del plesso capillare profondo migliora durante i sei mesi di monitoraggio, avvicinandosi, senza tuttavia mostrare un miglioramento statisticamente significativo a sei mesi di follow up.
- In sede parafoveale ad una settimana dalla chirurgia la densità vascolare di ambo i plessi diminuisce. In sede parafoveale a 4 settimane a 12 settimane e a 24 settimane dalla chirurgia la densità del plesso capillare superficiale resta sostanzialmente invariata mentre quella del plesso capillare profondo mostra un trend di miglioramento rispetto al baseline statisticamente significativo solo a sei mesi di follow up, in accordo con la letteratura^{(4,5)}}.

Non abbiamo trovato una correlazione statisticamente significativa tra BCVA e FAZ sia nel periodo pre operatorio sia in quello post operatorio. Il ripristino di un aspetto morfologico retinico

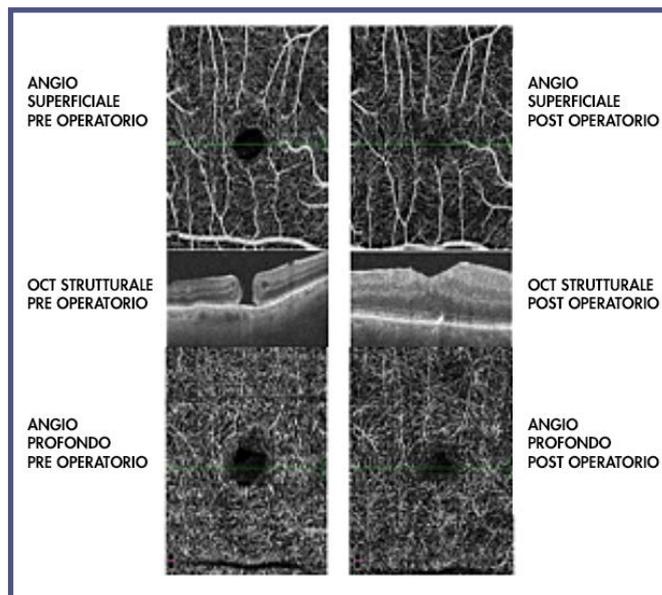


Fig. 5 - Angio oct del plesso vascolare superficiale e profondo di un foro maculare nel pre e nel post operatorio.

fisiologico con la riduzione statisticamente significativa dello spessore centrale in sede foveale si associa ad un miglioramento significativo di acuità visiva del paziente; tuttavia le dimensioni della FAZ non sembrano correlare all'acuità visiva del paziente. La densità vascolare profonda in sede parafoveale migliora in maniera

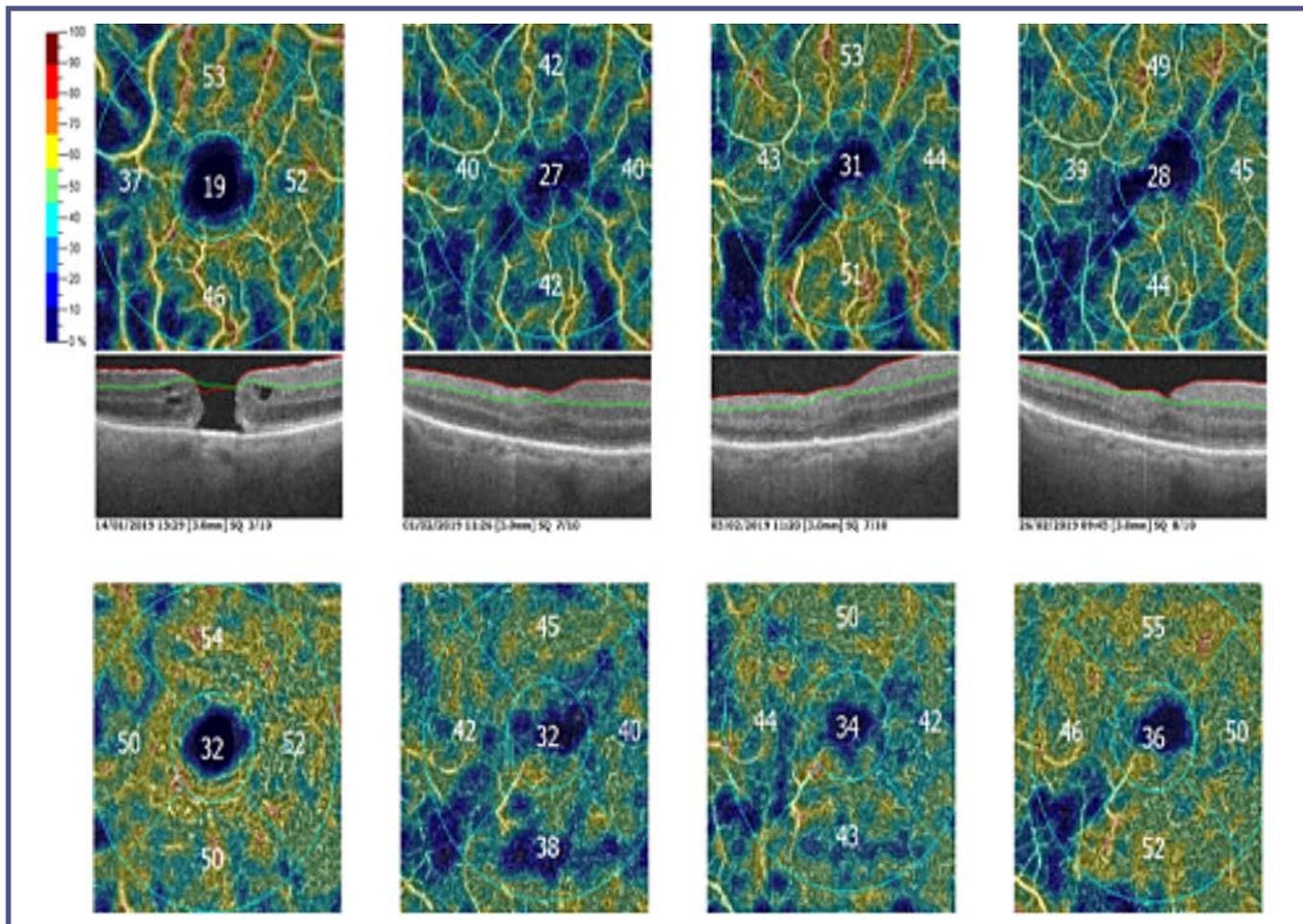


Fig. 6 - Densità vascolare del plesso superficiale e profondo in foro maculare nel pre e postoperatorio a 1,3 e 6 mesi.

statisticamente significativa a sei mesi dalla chirurgia mentre le densità superficiale resta stabile⁽⁶⁾.

Altrettanto meritevoli di nota risulta essere lo studio della densità vascolare del plesso superficiale e profondo nella chirurgia dei fori maculari (lamellari o a tutto spessore).

A tal fine abbiamo intrapreso una analisi, attualmente in corso, su un campione di pazienti affetti da foro maculare sottoposti a chirurgia.

I risultati preliminari di tale studio si sono rivelati di

notevole interesse clinico in quanto hanno evidenziato come le differenti tipologie di foro maculare (siano essi associati a trazione vitreo maculare con o senza retinoschisi, con o senza edema intraetnico) possano presentare densità vascolari nei plessi superficiale e profondo estremamente diversi aiutando il chirurgo vitreo-retinico a comprendere predittivamente quali possano essere i risultati funzionali post operatori in ogni specifico caso (Figure 4, 5, 6). ■

BIBLIOGRAFIA

1. Jack J. Kanski *Oftalmologia clinica Masson*
2. J Seebag *Anomalous posterior vitreous detachment: a unifying concept in vitreo-retinal disease. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004 Aug; 242(8):690-8
3. Kritzenberger M, Junglas B, Framme C, et al. *Different collagen types define two types of idiopathic epiretinal membranes. Histopathology.* 2011; 58(6):953-965
4. Coppe AM, Lapucci G, Gilardi M, Petruzzella F, Ripandelli G. *Alterations of macular blood flow in superficial and deep capillary plexus in the fellow and affected eyes of patients with unilateral idiopathic epiretinal membrane. Retina.* 2019 Jul 10
5. Kitagawa Y1, Shimada H, Shinojima A, Nakashizuka H. *Foveal avascular zone area analysis optical coherence tomography angiography before and after epiretinal membrane surgery. Retina.* 2019 Feb; 39(2):339-346
6. Kim YJ, Kim S, Lee JY, Kim JG, Yoon YH. *Macular capillary plexuses after epiretinal membrane surgery: an optical coherence tomography angiography study. Br J Ophthalmol.* 2018 Aug; 102(8):1086-1091

Le membrane neovascolari nella corioretinite sierosa centrale cronicizzata



Enrico Peiretti, Filippo Tatti

Abstract: La corioretinite sierosa centrale (CRSC) è una patologia retinica che si manifesta con un distacco della retina sensoriale a livello del polo posteriore. Nonostante nella maggior parte dei casi si tratta di una patologia acuta autolimitante, in circa il 5% dei casi il fluido sottoretinico può essere ricorrente o persistere per più di 6 mesi, determinando una condizione cronica. La persistenza di liquido sottoretinico può predisporre allo sviluppo di membrane neovascolari coroideali. Questo articolo, attraverso la revisione di tre studi principali, ha lo scopo di descrivere la frequenza di lesioni neovascolari associate a CRSC cronica in pazienti caucasici, e di analizzarne le caratteristiche mediante valutazione con multimodal imaging e mettendo soprattutto in risalto l'utilità di indagini diagnostiche innovative come l'angiografia OCT. La nostra discussione mette inoltre in risalto l'efficacia di differenti trattamenti per queste membrane neovascolari identificate in associazione con CRSC cronica, considerando l'assenza sino ad oggi di un vero e proprio standard terapeutico per tali lesioni.

Keywords and abbreviations: Corioretinite Sierosa Centrale (CRSC), Membrane Neovascolari Coroideali (MNV), Polypoidal Choroidal Vasculopathy (PCV), Fluorangiografia (FA), Spectral Domain OCT (SD-OCT), Angiografia al Verde Indocianina (ICG), Angiografia OCT (OCTA), Terapia Fotodinamica (PDT), AntiVEGF.

Introduzione

La corioretinite sierosa centrale (CRSC) è considerata la quarta causa più comune di retinopatia non chirurgica dopo la degenerazione maculare senile, la retinopatia diabetica e l'occlusione venosa di branca. [1] È una patologia retinica caratterizzata da un'alterazione della vascolarizzazione coroideale che si manifesta con un distacco della retina sensoriale a livello del polo posteriore. La prima documentazione della malattia come "retinite ricorrente centrale" è stata fatta da Albert von Graefe nel 1866; un secolo dopo Bennett coniò il termine di retinopatia sierosa centrale [2], le cui caratteristiche cliniche e patogenetiche sono state descritte solo successivamente da Gass nel 1967. [3,4] Dal punto di vista epidemiologico si evidenzia una

maggiore prevalenza in soggetti di sesso maschile con età compresa tra i 20 e i 45 anni. [5] Nonostante non sia ancora ben chiaro il meccanismo fisiopatologico, sono stati identificati differenti fattori di rischio come l'assunzione di antibiotici, ipertensione arteriosa, personalità di tipo A, una condizione di ipercortisolismo endogeno o esogeno, gravidanza e infezioni dell'apparato respiratorio/gastrointestinale. [3,5,6,7]

I principali meccanismi patogenetici implicati nella CRSC sono l'iperpermeabilità e la congestione vascolare coroideale, il conseguente danno dell'epitelio pigmentato retinico (EPR) e il passaggio nello spazio sottoretinico di proteine plasmatiche e acqua attraverso l'EPR. [8,9] Nella fisiopatologia della CRSC risulta coinvolto anche l'Aldosterone e il recettore dei

mineralcorticoidi (RM). Alcuni studi clinici supportano infatti l'ipotesi che un'inappropriata attivazione del recettore dei mineralcorticoidi determini una vasodilatazione coroideale. [8;10;11]

Generalmente si tratta di una patologia acuta autolimitante associata ad una buona prognosi, ciò nonostante in circa il 5% dei casi il fluido sottoretinico può essere ricorrente o persistere per più di 6 mesi, determinando una condizione cronica. Nell'evento acuto di corioretinite il paziente riporta i sintomi correlati al distacco sieroso della macula: offuscamento della vista, scotoma centrale, metamorfopsia, discromatopsia, ipermetropia, miopia e ridotta sensibilità al contrasto. [1]

La forma cronica, oggi descritta come la persistenza di leakage in area maculare tra i 4 e i 6 mesi, è stata inizialmente descritta da Yannuzzi nel 1992 come "epiteliopatia retinica diffusa". Questa condizione si caratterizza per uno scompenso dell'EPR, il quale, nelle fasi tardive, può associarsi ad un danno dei fotorecettori con compromissione della vista. [5,12] La persistenza di liquido sottoretinico può predisporre inoltre allo sviluppo di membrane neovascolari coroideali (MNV), la cui prevalenza, secondo la stima di diversi autori, risulta essere compresa tra il 4 e l'8%. [6, 13]. I segni indicativi dell'insorgenza di MNV sono la presenza di emorragie, depositi lipidici o di fibrina sottoretinici, il leakage tardivo alla fluorangiografia, o le interruzioni dell'EPR identificate all'OCT. [14, 15] Secondo alcuni autori, l'insorgenza di MNV nel contesto della corioretinite cronica rappresenta la causa principale di riduzione di acuità visiva,[16] ma essendovi molto spesso in questi casi un'importante compromissione dell'EPR ed a volte una distruzione dei fotorecettori, la valutazione della presenza di MNV nel contesto di una CRSC cronica può essere sottovalutata o a volte misconosciuta. [17]

Prendendo in considerazione quindi la complessità e i cambiamenti che possono interessare il fundus di un paziente affetto da CRSC cronica, il "multimodal imaging" (autofluorescenza, fluorangiografia retinica con fluoresceina sodica, angiografia al verde indocianina, OCT, OCTA) risulta fondamentale nella ricerca di tutte quelle forme di MNV che possono essere presenti in casi dove per anni vi è stato un insulto cronico al neuroepitelio ed alla neuroretina. Tutto ciò potrebbe inoltre avere un impatto nell'eventuale terapia dove ci sia la presenza di una MNV associata alla forma cronica di sierosa centrale. [5, 18]

Mentre la CRSC acuta è una patologia autolimitante e pertanto l'osservazione è l'approccio di prima linea, in caso di forma cronica e /o in associazione a MNV, non si ha uno standard terapeutico.

Questo articolo nasce con lo scopo di valutare attentamente le caratteristiche delle forme croniche di CRSC mediante valutazione con multimodal imaging e grazie soprattutto all'utilizzo del verde di indocianina (ICG); ma anche con l'obiettivo di analizzare l'efficacia delle terapie di MNV nel contesto di CRSC.

Descrizione degli studi (Metodi e Risultati)

Abbiamo analizzato retrospettivamente le caratteristiche cliniche e tutta la batteria di esami diagnostico clinici di tutti gli occhi che evidenziavano una CRSC di lunga data, persistente o cronica. I pazienti sono stati visitati al centro di Retina Medica della Clinica Oculistica dell'Università di Cagliari. Per 136 soggetti (272 occhi) sono state raccolte le seguenti informazioni: durata della sintomatologia, storia clinica e trattamenti pregressi; sono state raccolte foto fundus a colori, immagini infrarosso, autofluorescenza, fluorangiografia, angiografia ICG e OCT. Tutti i pazienti presentavano almeno un episodio di distacco sieroso del neuroepitelio per 6 o più mesi consecutivi e sono stati seguiti per almeno un anno.

I pazienti inclusi nello studio sono stati selezionati per una condizione di corioretinite sierosa cronica, secondo la comune definizione di distacco sieroso della neuroretina associato a segni di patologia di lunga data come atrofia o iperpigmentazione dell'EPR e la presenza di multipli punti di perdita di colorante alla fluorangiografia (FA). La presenza di questi segni insieme a diffuse zone di iperautofluorescenza o "gravitational tracks", precipitati retinici e assenza di drusen sono stati d'aiuto per distinguere casi di corioretinite sierosa da degenerazioni maculari legate all'età.

I criteri di esclusione sono stati la presenza di maculopatia legata all'età, miopia patologica, strie angioidi, chirurgia vitreoretinica in passato ed esiti di trattamento laser focale centrale o qualsiasi storia di uveite.

Su un totale di 272 occhi (136 pazienti) con una diagnosi di CRSC di lunga data, si è mostrata la presenza di MNV in 41 occhi (34 pazienti, 25%) agli esami FA e ICG.

Tra questi, 37 occhi presentavano una membrana occulta, 3 avevano le caratteristiche di una MNV classica mentre in 1 occhio si è evidenziata la presenza di una MNV fibrotica. L'imaging dell'ICG ha rivelato inoltre la presenza di lesioni polipoidali in 27 dei 37 occhi che mostravano lesioni occulte all'esame FA. In tre pazienti la presenza di una MNV era bilaterale. L'elemento che ha indirizzato verso la diagnosi di lesione polipoidale(PCV) è stata la presenza di lesioni aneurismatiche ipercianescenti ai confini del network vascolare coroideale oppure la presenza di lesioni singole o multiple

rotondeggianti caratteristiche visibili nei tempi indocianinografici. (Fig 1). [19]

Non solo, ma la conferma di dette lesioni PCV, è arrivata dall' esame SD-OCT, il quale ha confermato la presenza dei caratteristici polipi visti all'ICG nel punto dove erano presenti 1 o più distacchi dell'EPR (Fig 2). Dei 136 pazienti valutati con CRSC, il 25% presentava lesioni neovascolari alla FA di cui il 17,6%, ha mostrato l'evidenza di lesioni polipoidali sulla base dell'imaging ICG.

Sulla base di questi risultati, si è andati a valutare la risposta a due diversi tipi di trattamento delle lesioni neovascolari nei nostri pazienti con una storia di CRSC cronica. [20] Un gruppo di 16 occhi (56% PCV) è stato trattato con terapia fotodinamica (PDT); un gruppo di 18 occhi (66% PCV) ha invece eseguito uno schema terapeutico con Anti-VEGF intravitreali. La decisione del trattamento è stata a discrezione del medico ed è stata presa in base a un'attenta e accurata discussione col paziente in base a rischi e complicanze di ciascun trattamento. I soggetti trattati con fotodinamica con Verteporfina hanno seguito il protocollo del trattamento della degenerazione maculare senile (Treatment of Age Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy, TAP). La direzione del fascio laser è stata decisa su guida dell'imaging ICG. (Fig 2) Lo schema fisso di questo trattamento ha previsto un follow-up ogni 3 mesi. Per il gruppo che ha invece eseguito la terapia con iniezioni intravitreali di anti-VEGF, è stato seguito uno degli schemi di trattamento per le MNV secondarie a degenerazione maculare senile (PRN senza loading phase).

Innanzitutto si è valutato il risultato in termini di differenze della migliore acuità visiva (BCVA) dal momento di prima diagnosi ai 12 mesi di follow-up; secondariamente si è studiato il risultato in termini di spessore maculare centrale all'OCT e regressione della lesione neovascolare in base all'ICG.

Il numero di iniezioni di anti-VEGF eseguite è stato in media di 3.44 ± 0.92 . Il 61% dei soggetti del gruppo trattato con PDT ha invece richiesto ulteriori trattamenti (media di 1.56 ± 0.47) per via di parziale riassorbimento del liquido sottoretinico o persistenza di attività dimostrata con FA e ICG.

Il BCVA medio alla baseline e a fine studio (1 anno di follow-up) non ha mostrato differenze tra i due gruppi (Tab 1) e si è evidenziata la sola differenza

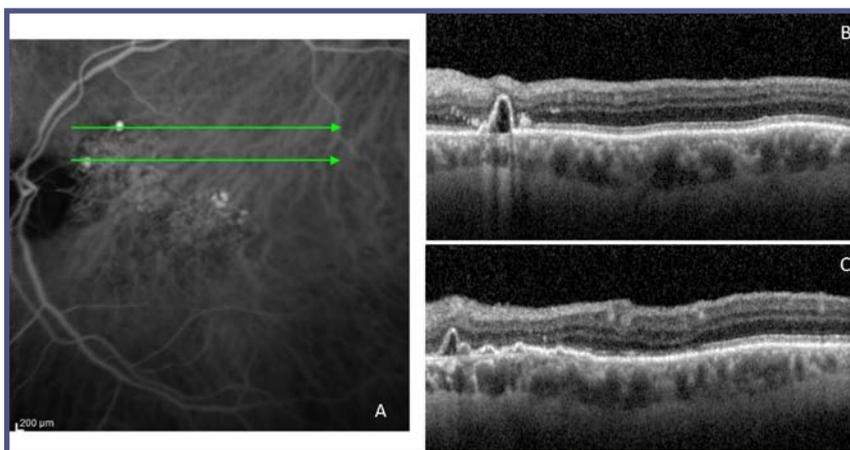


Fig. 1 - A) Esame ICG tempi intermedi (caso 1): lesioni ipercianescenti aneurismatiche ai confini del network neovascolare coroideale. B,C) OCT: sollevamenti dell'EPR in prossimità di lesioni ipercianescenti (double layer sign)

statisticamente significativa nelle variazioni dello spessore centrale maculare con riduzione maggiore nel gruppo PDT. Nel gruppo trattato con fotodinamica si è avuto una scomparsa della lesione PCV nel 50% dei casi mentre nel gruppo delle iniezioni di anti-VEGF la lesione è diventata inattiva solo nel 25% dei casi.

Considerata l'alta prevalenza di lesioni PCV nel contesto di CRSC cronica e visti i limiti della FA in merito all'effetto mascherante del colorante in caso di perdita di colorante (leakage), siamo andati inoltre a valutare la capacità diagnostica dell'Angio-OCT comparandola alla specificità della angiografia ICG. [21]

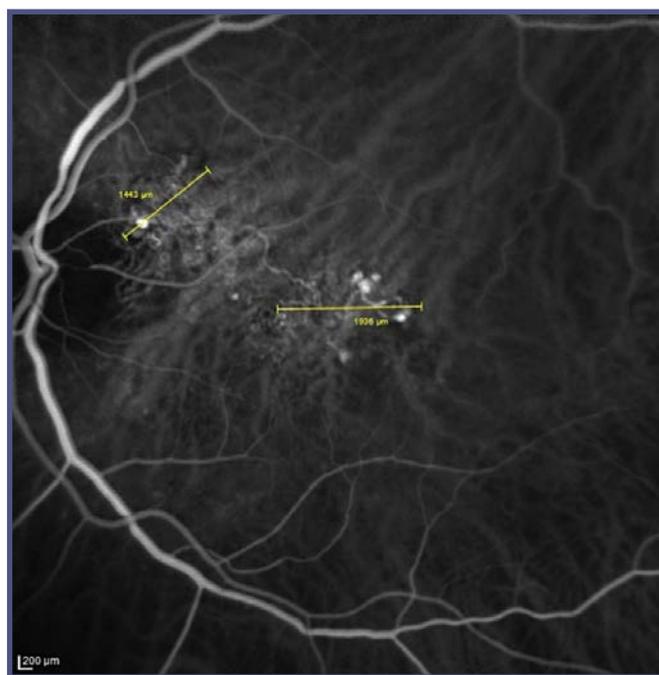


Fig. 2 - Aree trattate con fotodinamica su guida ICG.

Abbiamo analizzato retrospettivamente 20 occhi in 17 pazienti con precedente diagnosi di CRSC cronica complicata da PCV. Per questo studio sono stati esclusi soggetti con patologie oculari concomitanti (retinopatia diabetica, occlusione arteriosa o venosa, membrane epiretinali, DMLE), con opacità diottriche che non permettessero una buona qualità di immagini all'OCTA, e coloro che avevano eseguito precedenti trattamenti con argon laser, PDT e iniezioni intravitreali di anti-VEGF.

La lesione PCV è stata identificata mediante imaging ICG e SD OCT in prima diagnosi. Tramite segmentazione all'OCTA nel 100% degli occhi si è evidenziata la presenza di un network neovascolare (lesione da iperflusso), il quale è risultato localizzato tra l'epitelio pigmentato e la membrana di Bruch nel 90% dei casi, e più profondamente nella coroide nel 10% dei casi. Si è mostrata una buona corrispondenza topografica e morfologica tra la rete neovascolare identificata all'OCTA e quello precedentemente evidenziato dall'iperfiorescenza media-tardiva all'ICG. (Fig 3)

Le analisi OCTA sulle lesioni PCV identificate con la ICG si sono apparse come strutture circolari iperiflettenti in 15 occhi (75%) e iporiflettenti in 3 (15%). I restanti due occhi (10%) invece, non hanno mostrato alcun segnale all'OCTA nella zona retinica in cui era stato possibile identificare le dilatazioni aneurismatiche all'ICG.

Discussione e conclusioni

La CRSC è una patologia relativamente comune che si caratterizza per la formazione di distacchi sierosi del

neuroepitelio che coinvolgono prevalentemente la macula e che si risolvono generalmente in maniera spontanea, ma in alcuni casi possono recidivare o persistere per più di 6 mesi determinando una condizione cronica che in una parte dei casi può portare ad importanti complicanze. [22] Una delle più temibili complicanze è lo sviluppo di una MNV, la cui incidenza risulta essere tra il 4 e l'8%. [6, 13]

In questo studio scientifico che risulta essere il primo al mondo su una popolazione caucasica così vasta affetta da CRSC cronica, si è andati a valutare l'effettiva presenza di CNV anche in quei casi dove non vi era presenza di un'emorragia sottoretinica. Infatti si è dimostrata un'incidenza di MNV in CRSC cronica ben più elevata (34 su 136 pazienti, 25%; 41 su 272 occhi, 15,1%) di ciò che era prima descritto in letteratura [6, 13], con maggior prevalenza di lesioni di tipo 1 (37 di 41 occhi) rispetto alle altre di tipo 2 o 3. È stato ancor più interessante inoltre valutare che la maggior parte di queste membrane occulte apparivano come lesioni PCV grazie all'utilizzo dell'ICGA e al SD OCT (27 occhi), corrispondenti appunto al 66% delle MNV totali identificate nel nostro gruppo di 136 pazienti in studio. La PCV, descritta per la prima volta da Yannuzzi come patologia idiopatica [23], risulta oggi essere anche associata a numerose patologie primarie quali tilted disc syndrome, nevo coroideale e sickle cell retinopathy. [24-27]

È risaputo che PCV e CRSC cronica, condividono una condizione di iperpermeabilità coroideale evidenziabile all'ICG [15,28] ed un aumento dello spessore coroideale come dimostrato dall'esame profondo di scansione

TABELLA 1

MNV in CRSC cronica [17]		AntiVEGF vs PDT [20]		ICGA vs OCTA [21]	
Pazienti (occhi)	136 (272)	Pazienti (occhi)	34 (41)	Pazienti (occhi)	17 (20)
Età media diagnosi CRSC	54.7 ± 11.3 anni	PCV-PDT	9	Lesioni polipoidi ICGA	20 (100%)
Follow-up medio per CRSC	14 ± 12 mesi	PCV-AntiVEGF	12	Lesioni polipoidi OCTA	18 (80%)
MNV	41 occhi (15,1 %)	CNV-PDT	7	OCTA lesioni iperiflettenti	15 (75%)
MNV occulta	37 occhi	CNV-AntiVEGF	6	OCTA lesioni iporiflettenti	3 (15%)
MNV classica	3 occhi	Media iniezioni	3.4 ± 0.92		
MNV fibrotica	1 occhio	Media PDT	1.56 ± 0.47		
Lesioni polipoidi	27 occhi				

EDI-OCT. [29,31] Per questo motivo si potrebbe sostenere che la CRSC appartiene allo spettro delle pachicoroidi. [31] Il meccanismo molecolare alla base dell'associazione tra le varianti cliniche dello spettro delle CRSC, soprattutto nelle forme croniche, non è stato ancora del tutto spiegato, ma la presenza di eventi ischemici nello strato corio-capillare e la disfunzione dell'epitelio pigmentato retinico potrebbero essere le cause maggiormente accreditate per la formazione di network neovascolari. [31-34]

Alcuni autori hanno proposto che l'esito di un processo di lunga data di CRSC può determinare un leakage cronico proveniente dai vasi coroideali ed inoltre la presenza in un'inflammatione cronica coinvolgente lo strato corio capillare potrebbe alterare lo strato coroideale e indurre la formazione di MNV. [35-37]

Yannuzzi et Al. hanno avanzato l'ipotesi che molto spesso le lesioni polipoidi possono essere mascherate da un quadro clinico che mima la CRSC, e per questo la diagnosi di entrambe deve essere eseguita dopo attenta analisi. L'ICG risulta essere il metodo di analisi migliore per giungere ad una corretta diagnosi. [38]

L'iperpermeabilità della coroide, segno tipico della CRSC, si mostra con un'ipercianescenza diffusa che dalle fasi intermedie si protrae fino ai tempi tardivi per poi andare incontro ad un cosiddetto wash out formando degli anelli di iperfluorescenza (staining tardivo all'ICG). Un'ipercianescenza diffusa, segno di una iperpermeabilità coroideale, guida la diagnosi verso una CRSC; questo reperto è infatti assente nelle PCV idiopatiche. [38] L'identificazione di una lesione polipoide, tramite ICG, nel contesto di un'ipercianescenza diffusa sembra quindi essere un segno di MNV secondaria a CRSC. Dato che la manifestazione clinica e la FA non permettono una distinzione definitiva tra CRSC e PCV, l'ICG dovrebbe quindi essere eseguita in tutti i pazienti con sospetto di CRSC, soprattutto nelle sue forme più avanzate. [38] Negli studi da noi effettuati non possiamo escludere del tutto che i pazienti non presentassero delle lesioni polipoidi prima dell'avvento

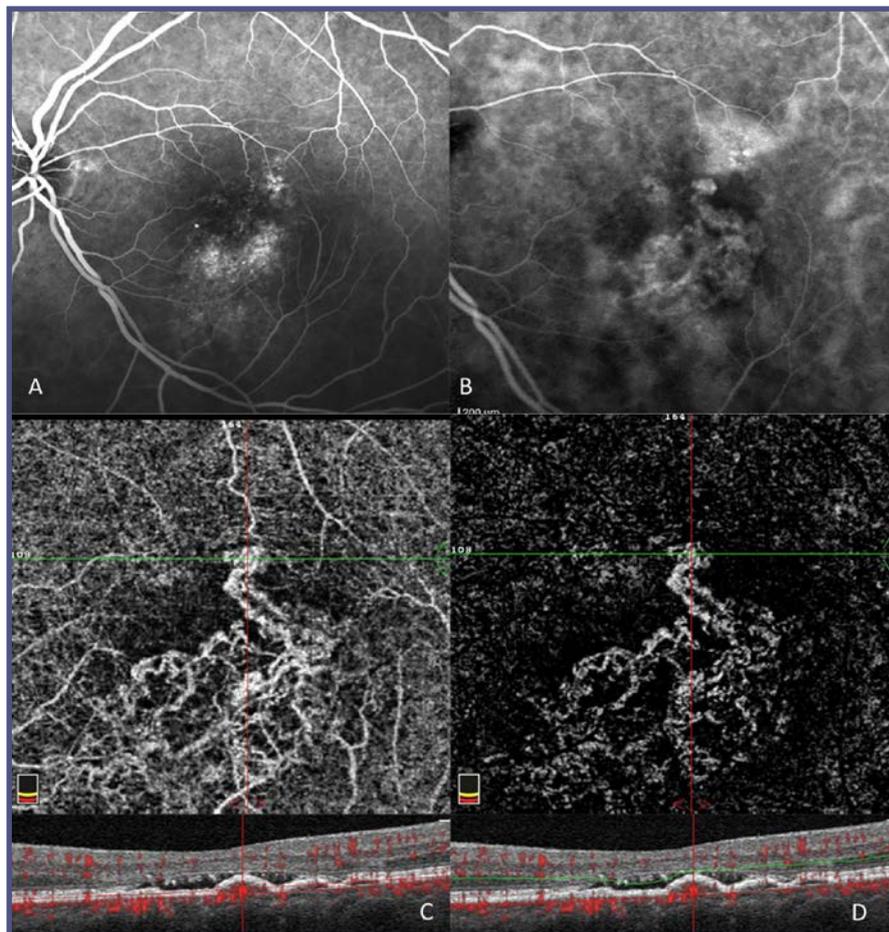


Fig 3 - A) FA leakage in sede maculare tempi intermedi. B) ICG fase intermedia rivela la presenza di un network neovascolare con dilatazione aneurismatica e multiple aree di staining coroideale. C e D) OCTA segmentazioni in corio-capillare e retina esterna con B scan corrispondente, mostrano network neovascolare e la lesione PCV come una struttura circolare iperiflettente all'estremità.

della corioretinite, ma possiamo sicuramente confermare una stretta correlazione tra queste due patologie. Il nostro lungo follow-up (più di 10 anni) in alcuni pazienti, ci ha consentito di vedere inoltre, che nel tempo si può formare un net neovascolare con lesioni polipoidali, e perciò possiamo dire con sicurezza che il meccanismo di danno da CRSC cronica può portare alla nascita di una PCV.

Bisogna poi sottolineare che l'esame OCTA al giorno d'oggi sta diventando sempre più presente nella pratica clinica ed esso permette di studiare diverse patologie retino coroideali con un'ottima sensibilità e specificità. Da ciò si evince l'importanza di arricchire i nostri studi sulle MNV associate a CRSC con tale metodica.

L'OCTA è la più recente tecnica di imaging per la corio-retina, rapida, semplice da eseguire, senza necessità di mezzo di contrasto necessario per FA e IGA, che restano metodiche efficaci ma invasive, con possibili reazioni allergiche a volte molto gravi.

Le immagini provengono dall'analisi della differenza di

moto tra le cellule dinamiche che sono presenti all'interno dei vasi e la staticità dei tessuti circostanti. Alcuni studi hanno riportato le analisi con OCTA di lesioni polipoidi in comparazione con altre tecniche di multimodal imaging. [39-42] Dai nostri risultati, su 20 occhi di 17 pazienti con storia di CRSC cronica e sviluppo di PCV, confermata dall'ICG, l'OCTA ha evidenziato la presenza di lesioni di iperflusso, segno di network neovascolare, tra EPR e membrana di Bruch nel 90% dei casi e più profondamente nella coroide nel 10% dei casi. Nell'analisi delle immagini OCTA le lesioni polipoidali identificate all' ICG nel 100% dei casi, si sono mostrate come strutture circolari iperreflettenti nel 75% dei casi e iporiflettenti nel 15% dei casi. Nel 10% dei casi la lesione polipoide non è stata identificata, dimostrando quindi una sensibilità leggermente inferiore rispetto all'ICG. La capacità dell'OCTA di identificare le PCV idiopatiche è stata studiata da Inoue e Cheung che hanno riportato rispettivamente una sensibilità del 43% e del 40,5%. [39,43]

Esiste una lieve discordanza in merito all'aspetto delle lesioni polipoidi nelle immagini OCTA. Kim et al hanno dimostrato che il 50% delle lesioni si mostra iperreflettente [44], Srouf et al hanno invece descritto una predominanza (75%) di strutture circolari iporiflettenti (ipoflusso) [40]. Nel nostro studio la maggior parte delle lesioni (75%) si sono mostrate iperreflettenti. Le lesioni polipoidi nel contesto di CRSC si differenziano dalle lesioni idiopatiche per una maggiore iperreflettività che sembra essere legata al flusso di sangue all'interno dei polipi. Questa differenza non è infatti emersa dagli studi con ICG. Noi crediamo che questa maggiore iperreflettività è basata sul fatto che nei pazienti con una lunga storia di corioretinite sierosa le alterazioni dell'EPR e della membrana di Bruch determinano una minore riduzione di riflettività. È risaputo infatti che i vasi coroideali appaiono bianchi in caso di atrofia dell'EPR e neri nelle aree dove l'EPR risulta risparmiato. Secondo il nostro studio, nonostante l'ICG risulta avere ancora una maggiore sensibilità per la diagnosi di PCV, l'OCTA si è dimostrato uno strumento utile nello studio delle CRSC complicate da MNV e ci ha inoltre permesso di descrivere le caratteristiche di queste PCV che appunto appaiono differenti dai normali polipi idiopatici.

Come detto in precedenza l'insorgenza di MNV nel contesto di CRSC può essere la causa principale di riduzione del visus. Risulta pertanto fondamentale instaurare un'adeguata strategia terapeutica. Uno dei nostri ultimi studi ha valutato l'efficacia dei trattamenti di tale MNV insorte nel contesto di CRSC. Al momento attuale non vi sono delle linee guida sul trattamento di

CNV secondarie a CRSC e generalmente i medici trattano le lesioni neovascolari con iniezioni di anti-VEGF e con la PDT quando si riscontra la presenza di PCV. I farmaci anti-VEGF rappresentano il gold-standard nel trattamento di vari tipi di MNV associate a differenti patologie.[45] Per quanto riguarda le lesioni polipoidali i farmaci anti-VEGF rappresentano un'opzione terapeutica ma la PDT rappresenta ancora il trattamento più ampiamente descritto in letteratura. [46,47] La PDT può essere associata a complicazioni come emorragie sovracoroideali massive, danni dell'EPR, ischemia coroideale a cui può far seguito un aumento della permeabilità vascolare ed edema per produzione di VEGF. Molti autori considerano per questo i farmaci anti-VEGF il trattamento di prima linea per le PCV. [45] Nel nostro studio si sono confrontate le due opzioni terapeutiche, analizzando le risposte in un gruppo di 16 occhi trattati con PDT e 18 occhi trattati con anti-VEGF. Il BCVA medio alla baseline e a fine studio (1 anno di follow-up) non ha mostrato differenze tra i due gruppi e si è evidenziata la sola differenza statisticamente significativa nelle variazioni dello spessore centrale maculare con riduzione maggiore nel gruppo PDT; allo stesso tempo non si sono avute complicanze gravi tali da identificare come migliore o più sicura una piuttosto che l'altra terapia. Nel gruppo trattato con fotodinamica si è avuto una scomparsa della lesione polipoidale nel 50% dei casi mentre nel gruppo delle iniezioni di anti-VEGF la lesione si è risolta solo nel 25% dei casi. La PDT sembra avere un effetto migliore in termini di blocco di produzione di fluido, conseguentemente ad una maggior percentuale di successo di chiusura della lesione. In accordo con altri studi [46,48,49] si è mostrata una buona risposta in termini di BCVA per entrambi i gruppi.

Un approccio razionale delle PCV in CRSC potrebbe comunque essere il trattamento combinato con anti-VEGF e fotodinamica, in quanto quest'ultima potrebbe determinare un aumento dei livelli di VEGF. [50-52] Risultano comunque necessari ulteriori studi per identificare un gold standard nel trattamento delle membrane neovascolari secondarie a corioretinite sierosa cronica. In conclusione tutta questa serie di valutazioni diagnostiche cliniche, compresa la più recente tecnica OCTA, ci ha permesso di studiare meglio cosa succede in alcune forme di CRSC cronica e di valutare l'aspetto delle MNV che possono insorgere. Si può infine affermare come risultati del nostro studio sulla terapia di MNV in corso di CRSC indicano che la terapia fotodinamica associata agli antiVEGF possa rendere ancora più efficace il trattamento di tali temibili complicanze. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Wang M, Munch IC, Hasler PW, Prunte C, Larsen M. Central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol* 2008; 86: 126–45
2. Bennett G. Central Serous Retinopathy *Br J Ophthalmol*. 1955 Oct; 39(10): 605–618.
3. Yannuzzi LA. Type-A behavior and central serous chorioretinopathy. *Retina* 1987; 7: 111–31.
4. Gass JD. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. *Am J Ophthalmol* 1967; 63 (Suppl.): 1–139.
5. Spaide RF, Campeas L, Haas A, et al: Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. *Ophthalmology* 1996;103:2070–2079; discussion 2079–2080.
6. Liew, G., Quin, G., Gillies, M., Fraser-Bell, S., 2013. Central serous chorioretinopathy: a review of epidemiology and pathophysiology: Central serous chorioretinopathy. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 41, 201e214.
7. Carvalho-Recchia CA, Yannuzzi LA, Negrão S, et al: Corticosteroids and central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2002;109:1834–1837.
8. Daruich A, Matet A, Dirani A, et al: Central serous chorioretinopathy: recent findings and new physiopathology hypothesis. *Prog Retin Eye Res* 2015;48: 82–118.
9. Spaide RF: Central serous chorioretinopathy; in Krieglstein GK, Weinreb RN (eds): *Medical Retina*. Heidelberg, Springer, 2005, pp 77–95
10. Zhao M, Célrier I, Bousquet E, et al: Mineralocorticoid receptor is involved in rat and human ocular chorioretinopathy. *J Clin Invest* 2012;122:2672–2679.
11. Bousquet E, Beydoun T, Zhao M, et al: Mineralocorticoid receptor antagonism in the treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Retina* 2013;33:2096–2102.
12. Yannuzzi LA, Slakter JS, Kaufman SR, Gupta K: Laser treatment of diffuse retinal pigment epitheliopathy. *Eur J Ophthalmol* 1992;2:103–114.
13. Bandello F, Virgili G, Lanzetta P, et al. ICG angiography and retinal pigment epithelial decompensation (CRSC and epitheliopathy). *J Fr Ophthalmol* 2001;24:448–451
14. Yannuzzi LA, Shakin JL, Fisher YL, Altomonte MA. Peripheral retinal detachments and retinal pigment epithelial atrophic tracts secondary to central serous pigment epitheliopathy. *Ophthalmology*. 1984;91(12):1554-1572.
15. Fung AT, Yannuzzi LA, Freund KB. Type 1 (sub-retinal pigment epithelial) neovascularization in central serous chorioretinopathy masquerading as neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2012;32(9):1829-1837.
16. Loo RH, Scott IU, Flynn HW Jr, et al. Factors associated with reduced visual acuity during long-term follow-up of patients with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2002;22(1):19-24.
17. Peiretti E, Ferrara DC, Caminiti G, Mura M, Hughes J. Choroidal neovascularization in caucasian patients with longstanding central serous chorioretinopathy. *Retina* 2015
18. Iida T, Yannuzzi LA, Spaide RF, Borodoker N, Carvalho CA, Negrão S. Cystoid macular degeneration in chronic central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2003;23(1):1-7.
19. Spaide RF, Yannuzzi LA, Slakter JS, et al. Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 1995;15:100–10.
20. Peiretti E, Caminiti G, Serra R, Querques L, Pertile R, Querques G. Anti-vascular endothelial growth factor therapy versus photodynamic therapy in the treatment of choroidal neovascularization secondary to central serous chorioretinopathy. *Retina* 2018
21. Peiretti E, Iovino C, Sacconi R, Caminiti G, Querques G. Optical Coherence Tomography Angiography characteristics of polypoidal choroidal vasculopathy secondary to chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2018
22. Castro-Correia, J., Coutinho, M.F., Rosas, V., Maia, J., 1992. Long-term follow-up of central serous retinopathy in 150 patients. *Doc. Ophthalmol.* 81, 379e386.
23. Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF, Lipson B. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV). *Retina* 1990;10: 1–8.
24. Baillif-Gostoli S, Quaranta-El Maftouhi M, Mauget-Fajssse M. Polypoidal choroidal vasculopathy in a patient with angioid streaks secondary to pseudoxanthoma elasticum. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:1845–1848.
25. Mauget-Fajssse M, Cornut PL, Quaranta El-Maftouhi M, Leys A. Polypoidal choroidal vasculopathy in tilted disk syndrome and high myopia with staphyloma. *Am J Ophthalmol* 2006;142:970–975.
26. Smith RE, Wise K, Kingsley RM. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy and sickle cell retinopathy
27. Peiretti E, Pozzoni MC, Fossarello M, Spaide RF. Polypoidal choroidal vasculopathy and sickle cell retinopathy.
28. Khan S, Engelbert M, Imamura Y, Freund KB. Polypoidal choroidal vasculopathy: simultaneous indocyanine green angiography and eye-tracked spectral domain optical coherence tomography findings. *Retina* 2012;32:1057–1068.
29. Rosa RH Jr, Davis JL, Eifrig CWG. Clinicopathologic reports, case reports, and small case series: clinicopathologic correlation of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Arch Ophthalmol* 2002;120:502–508.
30. Imamura Y, Fujiwara T, Margolis R & Spaide RF (2009): Enhanced depth imaging coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina* 29: 1469–1473.
31. Warrow DJ, Hoang QV, Freund KB. Pachychoroid pigment epitheliopathy. *Retina* 2013;33:1659–1672.
32. Pang CE, Freund KB. Pachychoroid neovascularopathy. *Retina*. 2015;35:1–9.
33. Gallego-Pinazo R, Dolz-Marco R, Gomez-Ulla F, Mrejen S, Freund KB. Pachychoroid diseases of the macula. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2014;3:111–115.

•••>

BIBLIOGRAFIA

34. Dansingani KK, Balaratnasingam C, Klufas MA, Sarraf D, Freund KB. Optical coherence tomography angiography of shallow irregular pigment epithelial detachments in pachychoroid spectrum disease. *Am J Ophthalmol*. 2015;160:1243–1254.e2.
35. Ciardella AP, Donsoff IM, Huang SJ et al. Polypoidal choroidal vasculopathy. *Surv Ophthalmol* 2004; 49:25-37
36. Uyama, M., Matsunaga, H., Matsubara, T., Fukushima, I., Takahashi, K., Nishimura, T., 1999. Indocyanine green angiography and pathophysiology of multifocal posterior pigment epitheliopathy. *Retina (Phila. Pa.)* 19, 12e21.
37. Kitaya N, Nagaoka T, Hikichi T, et al: Features of abnormal choroidal circulation in central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* 2003;87:709–712.
38. Yannuzzi LA, Freund KB, Goldbaum M, et al: Polypoidal choroidal vasculopathy masquerading as central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2000;107: 767–777.
39. Inoue m, Balaratnasingam C, Freund KB. Optical coherence tomography angiography of polypoidal choroidal vasculopathy and polypoidal choroidal neovascularization. *Retina* 2015;35:2265-2274
40. Srour M, Querques G, Semoun O, et al. Optical coherence tomography angiography characteristics of polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol* 2016;100:1489-1493
41. Chen FK, Viljoen RD, Bukowska DM. Classification of image artefacts in optical coherence tomography angiography of the choroid in macular disease.
42. Tanaka k , Mori R, Kawamura A, et al. Comparison of OCT angiography and indocyanine green angiography findings with subtypes of polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol* 2017; 101:51-55
43. Cheung CM, Yanagi Y, Mohla A, et al. Characterization and differentiation of polypoidal choroidal vasculopathy using swept source optical coherence tomography angiography
44. Kim JY, Kwon OW, Oh HS, et al. Optical coherence tomography angiography in patient with polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254:1505-1510
45. Chan WM, Lai TY, Liu DT, Lam DS. Intravitreal bevacizumab (avastin) for choroidal neovascularization secondary to central serous chorioretinopathy, secondary to punctate inner choroidopathy, or of idiopathic origin. *Am J Ophthalmol* 2007;143: 977–983.
46. Wong RL, Lai TY. Polypoidal choroidal vasculopathy: an update on therapeutic approaches. *J Ophthalmic Vis Res* 2013;8:359–371.
47. Wang W, He M, Zhang X. Combined intravitreal anti-VEGF and photodynamic therapy versus photodynamic monotherapy for polypoidal choroidal vasculopathy: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *PLoS One* 2014;9: e110667.
48. Yong M, Zhou M, Deng G. Photodynamic therapy versus anti-vascular endothelial growth factor agents for polypoidal choroidal vasculopathy: a meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2015; 15:82.
49. Smreetschnig E, Hagen S, Glittenberg C, et al. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor combined with half-fluence photodynamic therapy for choroidal neovascularization in chronic central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond)* 2016; 30:805–811.
50. Imamura Y, Engelbert M, Iida T, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: a review. *Surv Ophthalmol* 2010;55:501–515.
51. Cho HJ, Kim HS, Jang YS, et al. Effects of choroidal vascular hyperpermeability on anti-vascular endothelial growth factor treatment for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2013;156:1192–1200.
52. Sonoda S, Sakamoto T, Otsuka H, et al. Responsiveness of eyes with polypoidal choroidal vasculopathy with choroidal hyperpermeability to intravitreal ranibizumab. *BMC Ophthalmol* 2013;13:43.

A proposito di Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS)



Guido Giannecchini, Jacopo Giannecchini
Studio Oculistico Viareggio

Abstract: Gli AA descrivono un caso di IFIS in un paziente trattato per oltre 5 anni con Tamsulosina Cloridrato sottoposto ad intervento di facoemulsificazione con gravi complicazioni intraoperatorie (impegno di iride nel tunnel corneale, nelle paracentesi di servizio e nella bocca del faco e rottura della capsula posteriore con ritenzione di frammenti del nucleo in camera vitrea) e postoperatorie (distacco retinico con PVR, atrofia del polo posteriore e scompenso corneale).

Queste gravi complicanze spingono gli AA a fare una rivista della letteratura per cercare di prevenire la comparsa di IFIS, di scoprire quei segni che possono far prevedere la comparsa di IFIS severa e del suo trattamento per evitare le gravi complicanze che un intervento di facoemulsificazione può provocare in questa condizione.

Keywords and abbreviations: IFIS, Faco, Tamsulosina Cloridrato.

La sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera o IFIS è una condizione intraoperatoria dell'iride che, durante l'infusione nell'intervento di facoemulsificazione tende a "ballare", ad impegnarsi nel tunnel corneale e nelle paracentesi di servizio e a provocare una miopia intraoperatoria. La possibilità di avere un'iride ballerina con tendenza all'impegno dell'iride nelle paracentesi di servizio e/o nel tunnel corneale e alla miopia era conosciuta in interventi di facoemulsificazione soprattutto in occhi miopi elevati, ma la sua conoscenza è stata chiarita dopo che Chang e Coll. hanno descritto nel 2005 sul Journal of Cataract and Refractive Surgery la possibilità di avere un'iride flaccida in pazienti che arrivavano all'intervento di cataratta dopo essere stati trattati con un alfa 1 litico, la Tamsulosina Cloridrato molto utilizzata in persone affette da Ipertrofia prostatica benigna. L'intervento di cataratta mediante facoemulsificazione, in una discreta percentuale di questi pazienti, può comportare maggiori complicazioni rispetto alla norma (impegno

dell'iride nella bocca del faco o nel tunnel corneale e nelle paracentesi di servizio con conseguenti zone di atrofia iridea, iridodialisi, rotture della capsula posteriore, con fuoriuscita di vitreo e ritenzione di frammenti di cristallino in camera vitrea (1).

Caso Clinico

Paziente maschio di 74 anni in trattamento con Tamsulosina Cloridrato da circa cinque anni per Ipertrofia prostatica benigna sottoposto ad intervento di facoemulsificazione in O.Dx. per una cataratta corticonucleare ++ con un visus preoperatorio di 3/10 sc con correzione -2sf=-0,75/90.

Trattamento preoperatorio con Levofloxacina e Diclofenac.

Dilatazione con Atropina 1%, Tropicamide 0,5% e Neosinefrina 10%.

Anestesia peribulbare con Carbocaina 2% in previsione di IFIS. La pupilla, all'inizio dell'intervento, era in discreta midriasi per cui non era stata iniettata in

C.A. Mydrane, associazione di Tropicamide 0,02%, Neosinefrina 0,31% e Lidocaina 1,0%.

Tunnel corneale laterale temporale di 2,7 mm e due paracentesi per aspirazione del materiale corticale con sonde di Buratto. Nessun problema durante la capsulorressi, mentre durante la idrodissezione del nucleo l'iride si impegnava nelle paracentesi rendendo difficoltosa la ruotazione del nucleo. Appena immessa in C.A. la tip del faco e iniziata l'infusione si verificava un impegno dell'iride nel tunnel e nelle paracentesi e un'immediata miosi, che richiedeva l'uso di uncini da iride per ottenere una midriasi intraoperatoria. Malgrado la forzata dilatazione della pupilla, durante la scolpitura del nucleo si verificava una rottura della capsula posteriore, per cui un quadrante del nucleo finiva in camera vitrea. Si decideva allora di praticare una vitrectomia posteriore 23 G, che permetteva di aspirare il quadrante del nucleo e il materiale corticale residuo. La vitrectomia veniva allargata fino alla base del vitreo e si impiantava una IOL 3 pezzi nel solco sopra la capsula anteriore integra. L'intervento si concludeva con l'idrosutura delle paracentesi, la sutura del tunnel corneale e l'iniezione di Acetilcolina e di Cefuroxima in C.A.

Il decorso postoperatorio, malgrado una marcata atrofia a chiazze dell'iride, un'iridodialisi temporale superiore e un discreto edema corneale, è stato assai regolare. L'edema corneale si è riassorbito, la pupilla è rimasta irregolarmente dilatata, il visus era di 6/10 scarsi con correzione e la retina era sul piano.

A distanza di circa 30 giorni dall'intervento il visus si è drasticamente ridotto e il controllo del fondo oculare ha evidenziato un distacco di retina subtotale con PVR. Il paziente è stato sottoposto ad un intervento di completamento della vitrectomia con peeling delle membrane epiretينية e tamponamento con SF6 al 20%. La comparsa di una recidiva inferiore costringeva ad un nuovo intervento, ad un cerchiaggio laser e al tamponamento con Densiron., che veniva rimosso dopo due mesi. Alla fine di questo iter chirurgico la cornea si presentava leucomatosa, la pupilla irregolarmente dilatata con zone di atrofia, la retina era attaccata, ma con una marcata atrofia del polo posteriore e il visus ridotto a 1/20 con correzione.

Per intervenire sull'altro occhio che, nel frattempo aveva avuto un netto peggioramento della cataratta, si sono attesi due anni dalla sospensione del trattamento con Tamsulosina Cloridrato, si è utilizzato il

Mydrane oltre all'anestesia peribulbare e l'intervento si è svolto senza complicanze con un visus di 10/10 con correzione!

Discussione e conclusioni

L'interesse sull'IFIS è aumentato da quando Chang e Campbell la misero in relazione nel 2005 con gli alfa 1 inibitori e in particolare con il Tamsulosin, in quanto questo farmaco è in grado di provocare, oltre ad un rilassamento della muscolatura liscia della prostata, anche un rilasciamento del muscolo dilatatore della pupilla con conseguente flaccidità dell'iride, che, durante l'infusione della facoemulsificazione, dimostra una tendenza all'instabilità, al prolasso nel tunnel e nelle paracentesi di servizio e alla miosi, fattori che, come già detto, possono complicare notevolmente l'intervento (1).

Chang e Campbell hanno distinto tre tipi di IFIS:

- 1) *lieve: buona dilatazione preoperatoria, iride flaccida, ma senza tendenza a prolasso e miosi;*
- 2) *moderata: pupilla discretamente dilatabile con scarsa tendenza al prolasso e alla miosi;*
- 3) *severa: pupilla scarsamente dilatabile, iride flaccida con marcata tendenza al prolasso e alla miosi (circa il 2% delle cataratte).*



Le prime due situazioni permettono un intervento di faco con scarse possibilità di maggiori complicanze rispetto ad un'iride normale. La terza invece può comportare delle gravi complicanze (atrofia iridea, iridodialisi, irregolarità pupillari, atrofia iridea, rotture della capsula posteriore e ritenzione di residui cristallinici nella cavità vitreale).

Sarebbe pertanto molto importante riuscire a prevedere la possibilità di avere un IFIS severa nel preoperatorio e quindi prendere tutte quelle precauzioni che permettano di ridurre le possibili complicanze durante l'intervento. Anche perché sono numerosi i farmaci che sono stati messi in relazione con l'IFIS, oltre agli alfa

1 litici, il Losartan, l'Aspirina, la Clorpromazina e la Metformina (3). Inoltre tra gli alfa 1 litici quello che viene associato con l'IFIS più frequentemente è risultato il Tamsulosin, che provoca anche le forme più severe, rispetto ad altri alfa 1 litici, Terazosin, Doxazosin, Prazosin (2,3).

Un metodo valido per cercare di svelare la tendenza all'IFIS può essere rappresentato dalla misurazione della dinamica pupillare con un pupillometro elettronico, che ha confermato come il Tamsulosin determini più facilmente IFIS, anche severe, rispetto all'Alfuzosin e ad altri preparati con azione alfa litica (10). Il rapporto tra il diametro pupillare in midriasi e il diametro limbare è un metodo semplice per prevedere il rischio di IFIS (6).

In ogni caso la prevenzione dell'IFIS deve partire prima di tutto dal rendere edotti gli Urologi dell'esistenza di questo effetto collaterale degli alfa 1 litici e in particolare del Tamsulosin e quindi di fare in modo che, in pazienti che dovranno o potranno essere operati di cataratta, l'uso di queste sostanze sia evitato (2). Non si deve dimenticare che l'IFIS è stata descritta anche in donne, che hanno usato alfa 1 litici per problemi di ritenzione urinaria (7,8).

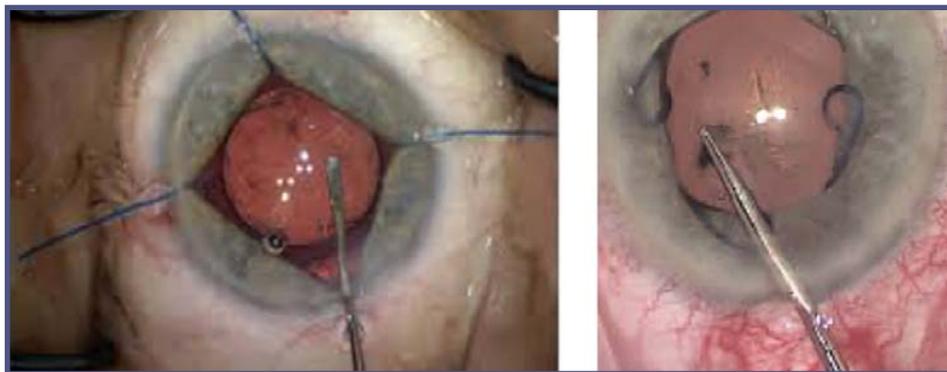
Inoltre è molto importante chiedere sempre ai pazienti, maschi e femmine in età avanzata, che devono sottoporsi ad un intervento di facoemulsificazione, l'eventuale utilizzo di farmaci alfa 1 litici per Iperptrofia prostatica benigna o per problemi di ritenzione urinaria. Anche se in questi pazienti la sospensione del trattamento per un limitato periodo di tempo prima dell'intervento di cataratta non si è dimostrata in grado di eliminare la possibilità di IFIS, la conoscenza dell'uso di questi farmaci potrà mettere in allarme il chirurgo, il quale utilizzerà tutti quei metodi che potranno ridurre la possibilità di avere una IFIS severa. È stato dimostrato che la persistenza dell'IFIS, anche a distanza di anni dalla sospensione del trattamento, è legata a cambiamenti strutturali del muscolo dilatatore dell'iride (9).

Per cercare di evitare l'IFIS o comunque di limitarne la severità alcuni AA consigliano di dilatare l'occhio da operare con Atropina 1% tre volte al giorno per 10 giorni prima dell'intervento, mentre altri AA ritengono che sia sufficiente l'utilizzo del collirio di Atropina 1% per tre volte un'ora prima dell'intervento (10).

Altri AA che si sono interessati dell'argomento, consigliano di utilizzare, al momento della apertura della

C.A. 0,2ml di Mydrane, o di Omidria, associazione di Neosinefrina 1,0% e Ketoralac 0,3% per ottenere una midriasi più ampia e più duratura e una anestesia dell'iride (11,12).

In caso di evidente e severa IFIS intraoperatoria con comparsa di miosi serrata possono essere utilizzati uncini iridei o appositi dilatatori pupillari (Arpa, Malyugin) per dilatare meccanicamente la pupilla ed evitare la cattura dell'iride dalla punta del faco e l'impegno dell'iride nel tunnel corneale e/o nelle paracentesi di servizio. Inoltre è conveniente ridurre l'infusione abbassando l'altezza della bottiglia di BSS per ridurre l'instabilità dell'iride (11).



Nel caso in cui si voglia praticare una Femt Cataratta in casi di pupilla scarsamente dilatabile o di possibile IFIS in cui non si ottiene una dilatazione preoperatoria superiore a 5,5 mm, alcuni AA consigliano prima dell'intervento laser-assistito:

- 1) *somministrazione intracamerale di epinefrina,*
- 2) *visco dilatazione aggiuntiva,*
- 3) *impianto di dilatatore irideo di Malyugin per ottenere una midriasi superiore a 5,5 mm (13)*

In conclusione, anche se l'IFIS severa è un'evenienza rara (2% di tutte le cataratte), deve essere sospettata in tutti quei pazienti, soprattutto maschi e anziani, ma anche femmine, che da tempo fanno uso di farmaci alfa 1 litici e soprattutto di Tamsulosina Cloridrato. La prevenzione primaria deve partire dalla sensibilizzazione degli Urologi a non prescrivere questi farmaci a pazienti con Iperptrofia prostatica benigna che debbano essere ancora operati di cataratta. Anche il Chirurgo Oculista si deve sempre informare sull'utilizzo di questi farmaci da parte del paziente che deve essere operato di cataratta. L'anestesia peribulbare è, a nostro parere, preferibile alla topica per gestire meglio la instabilità dell'iride. Anche la dilatazione della pupilla con Atropina, Mydrane o Omidria e la dilatazione meccanica dell'iride sono utili, talora indispensabili, per evitare o combattere la miosi pupillare. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Chang DF, Campbell JR. Intraoperative Floppy Iris Syndrome associated with Tamsulosin J Cataract Refract Surg 2005; 31: 664-673
2. Zaman F, Bach C, Junaid I, Papaloris AG, Pali J, Masood J, Bucholtz N. The Intraoperative Floppy Iris Syndrome: what Urologist and Ophthalmologist need to know. Curr. Urol. 2012 May; 6(1): 1-7
3. Chatzralli IP, Peponis V, Panikakis E, Maniatea A, Patsea E, Mitropoulos P. Risk Intraoperative Floppy Iris Syndrome: comparison of Tamsulosin and drugs other than alpha antagonist Ozer PA, Altiparmak UE, Unlu N, Hazirolan DO, Kasin R, Duman S J Curr Eye Res 2013: Vol 38 (4); 262-266
4. Mamalis N Intraoperative Floppy Iris Syndrome J Caract Refract Surg 2006 Oct; 32(10); 1589-1590
5. Risk factors for Intraoperative Floppy Iris Syndrome Eye 2016, 30: 1039- 1041
6. Terauchi Y, Horiguchi H, Shiba T. The Pharmacology midriatic Pupil-to-limbal diameter ratio as intuitive predictor for the risk of Intraoperative Floppy Iris Syndrome J Ophthalmol 2018 Dec 20; 2018: 2837934
7. Tzamalīs A, Malyugin B, Ziakas N, Tsinopoulos I. Angiotensin receptors as main predisposing factor for Intraoperative Floppy Iris Syndrome in women J Cataract Refract Surg 2019 May; 45(5): 696-697
8. Tzamalīs A, Matsou A, Dermeoudi P, Brazitikos P, Tsinopoulos I. The role of sex in Intraoperative Floppy Iris Syndrome J Cataract Refract Surg 2019 Jan; 45(1); 41-47
9. Achtsidis V, Theodoropoulos S, Tentolouris N, Romninos C, Fountar N. The effect of alpha antagonists on pupil dynamics: implications for the Intraoperative Floppy Iris Syndrome Am J Ophthalm April 2012: vol 153 (4): 620-626
10. Pharm D. Intraoperative Floppy Iris Syndrome: pathophysiology, prevention and treatment Transaction of Am Ophthalmol Society 2009 Dec; 107: 234-248
11. Mannikar S, Allen D. Cataract surgery management in patients taking Tamsulosin J Cataract Refract Surg 2006 oct; 32(10): 1611-1614
12. Silverstein M, Rana VK, Stephens R, Segars L, Pankratz J, Rana S, Juzich S, Nariman N. Effect of Phenylephrin 1,0%-Ketoralac 0,3% injection on Tamsulosin associated Intraoperative Floppy Iris Syndrome J Cataract Refract Surg 2018 sept; 44(9): 1103-1108
13. Conrad-Hengerer I, Hengerer F.H, Schultz T, Burkhard D. Femtosecond laser assisted cataract surgery in eyes with a small pupil J Cataract Refract Surg 2013 sept; 39(9): 1314-1320

OCT/OCTA: imaging del glaucoma in macula



Amedeo Lucente

Abstract: Il glaucoma ha visto negli ultimi anni un progressivo impegno verso la diagnosi sempre più precoce. Il dato funzionale del Campo Visivo è supportato da tempo dai dati strutturali che gli OCT forniscono sul nervo ottico e sulla macula. L'aspetto vascolare OCTA sulla papilla ottica viene a completare l'imaging strutturale, con promettenti incipit, spesso dirimenti e di utile supporto. Questo articolo ha lo scopo di fare il punto sull'imaging vascolare del glaucoma in macula, ancora poco conosciuto e utilizzato.

Keywords and abbreviations: AOD Advanced Ophthalmic Devices, BMO-MRW Bruch's Membrane Opening-Minimum Rim Width, CNV Choroidal-Neo-Vascularization, FAZ Foveal Avascular Zone, GCC Ganglion Cell Complex, Ganglion Cell Layer GCL, IPL Inner Plexiform Layer, MIT Massachusetts Institute of Technology, Membrana Limitante Interna MLI, OCT Optical Coherence Tomography, OCTA Optical Coherence Tomography Angiography, ONH Optical Nerve Head, PPG PrePerimetric Glaucoma, RGCs Retinal Ganglion Cells, RNFL Retinal Nerve Fiber Layer, SD-OCT Spectral Domain-OCT, SS-OCT Swept Source-OCT, VD Vessel Density, VFI Visual Field Index.

Brevi note sugli OCT

Molti oftalmologi hanno ormai familiarità con la Tomografia a Coerenza Ottica, Optical Coherence Tomography OCT.

Dall'avvento dell'OCT 3 Stratus Zeiss le indagini tomografiche, inizialmente centrate sull'area maculare, si sono presto allargate al nervo ottico, in particolare nella diagnosi del glaucoma [1].

L'utilizzo dell'OCT in Oftalmologia ha avuto inizio nella metà degli anni Novanta.

Il primo device OCT 1 Zeiss del 1995, poco conosciuto, è stato sostituito nel 2000 dalla versione OCT 2 che ha avuto, invece, una qualche diffusione specie nelle strutture universitarie ed ospedaliere.

Per precisione, la prima azienda a sviluppare nel 1992 una tecnologia OCT per applicazioni oftalmologiche è stata l'AOD Advanced Ophthalmic Devices, fondata da James Fujimoto e Carmen Puliafito, inglobata un anno dopo nella Humphrey, acquisita a sua volta dalla Carl Zeiss Meditec.

La Zeiss, mettendo a frutto la ricerca effettuata nel MIT Massachusetts Institute of Technology, ha lanciato sul mercato oftalmologico, come riferito, i primi OCT, device diventati sempre più validi e clinicamente fruibili su larga scala.

Tuttavia poco si conosceva e poco si utilizzava questa metodica prima del grande successo commerciale dello Stratus, terza ed ultima versione degli OCT Time Domain Zeiss, entrato in commercio negli ultimi mesi del 2002.

La definizione dell'imaging dei primi device OCT era iconograficamente poco accattivante, di difficile interpretazione. Il loro utilizzo, limitato a studi scientifici, non ha raggiunto il consenso scientifico largamente accordato allo Stratus.

La grande utilità diagnostica dello Stratus è confermata dal numero delle installazioni: più di 600 in Italia con omogenea distribuzione sul territorio nazionale, circa 6000 sistemi OCT Time Domain nel resto del mondo. Lo Stratus è stato il gold standard degli OCT Time

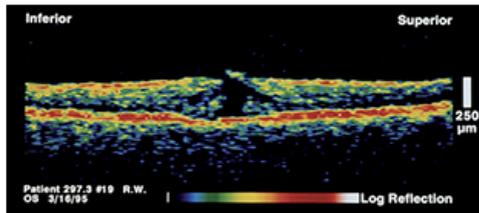
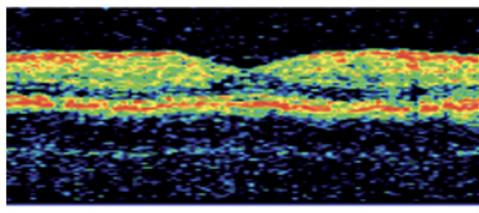
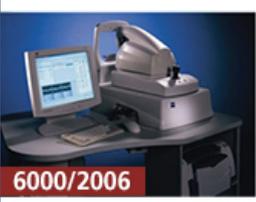
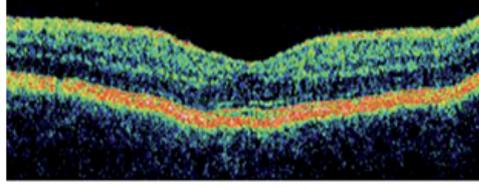
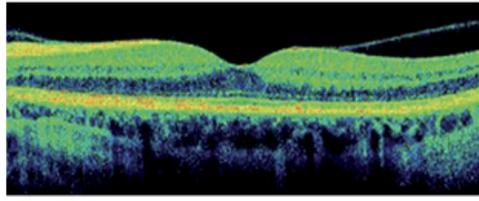
MODEL IMAGE Installation/Year	YEAR	SINGLE LINE SCAN	SCANS SEC	RES (microns)	B SCAN
 200/99	OCT 1995	100 A-scans x 500 points	100	20	
 400/2002	OCT2 2000	100 A-scans x 500 points	100	20	
 6000/2006	OCT3 STRATUS 2002	512 A-scans x 1024 points	500	10	
 10000/2012	CIRRUS HD-OCT 2007	4096 A-scans x 1024 points	27.000	5	

Fig. 1 - Evoluzione degli OCT Zeiss.

Domain; di pari passo le conoscenze diagnostiche acquisite per mezzo di questa metodica si sono diffuse e consolidate fino al 2006, anno di commercializzazione degli SD-OCT Spectral Domain (Fig.1) [2].

Lo stimolo propulsivo delle industrie nei confronti di queste nuove tecnologie è stato determinato principalmente dal fatto che l'analisi tomografica retinica sotto il profilo iconografico appare fortemente "eye-catching", straordinariamente convincente, d'immediata utilità diagnostica.

Molte patologie retiniche sono state maggiormente comprese e dettagliatamente determinate nella loro fisiopatologia con l'uso di tale metodica. Si pensi all'imaging che gli OCT consentono nel foro maculare, nelle membrane epiretينية, con o senza trazioni, nelle schisi presenti nella miopia elevata, alle conoscenze ottenibili con i moderni OCTA

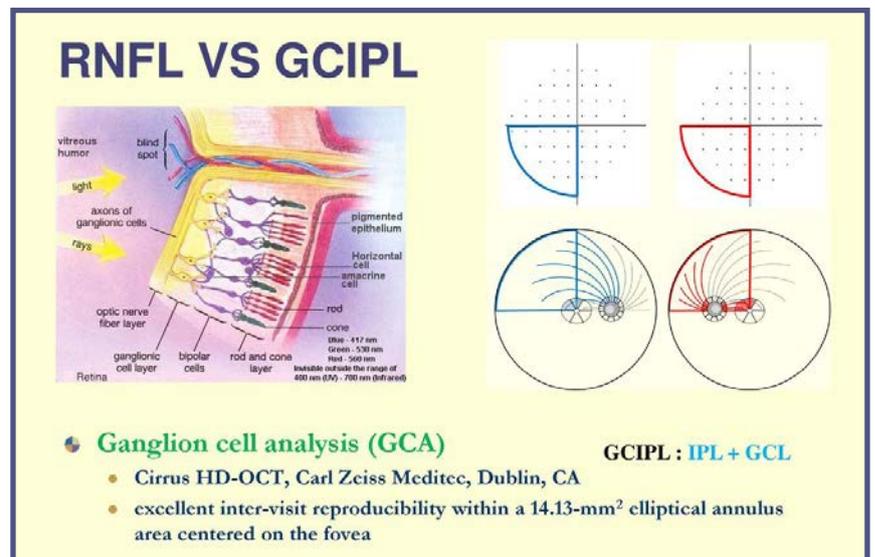


Fig. 2 - Relazione tra RNFL e GCIPL= IPL+GCL
(by 201.4.17 Pf. 박찬기 / R4 안 예 진)

Optical Coherence Tomography Angiography in molte patologie vascolari, retinopatia diabetica e CNV Choroidal-Neo-Vascularization per citare le forme più

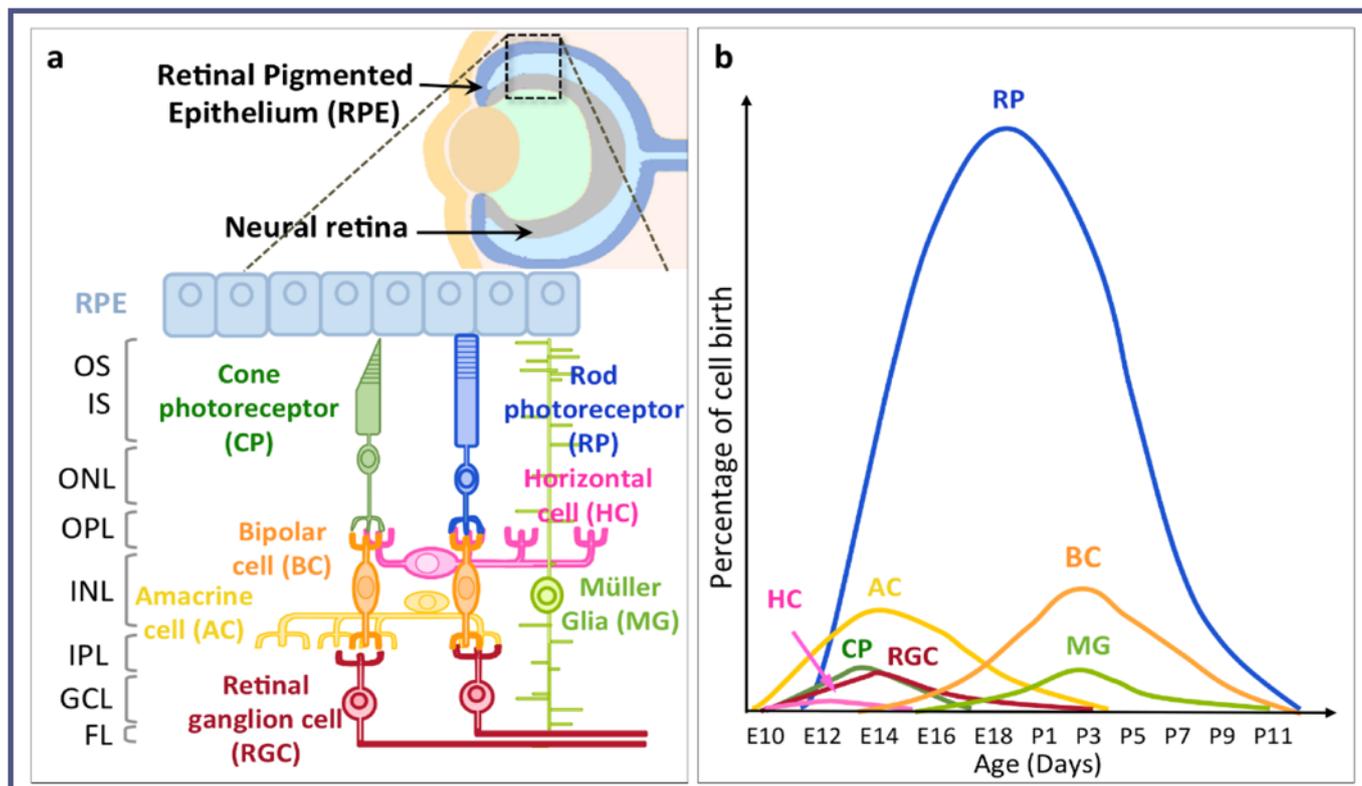


Fig. 3 - Distribuzione e genesi delle cellule retiniche. (a) rappresentazione schematica degli strati retinici e interconnessioni cellulari. RPE Retinal Pigmented Epithelium, IS Inner segments, OS Outer Segments dei fotorecettori, ONL Outer Nuclear Layer con il soma dei CP Cone Photoreceptors e dei RP Rod Photoreceptors, OPL Outer Plexiform Layer. INL Inner Nuclear Layer contiene il soma delle MG cellule gliali di Müller e differenti interneuroni: AC Amacrine Cells, HC Horizontal Cells, BC Bipolar Cells. IPL Inner Plexiform Layer. Lo strato GCL Ganglion Cell Layer contiene le RGC Retinal Ganglion Cells. FL Fiber Layer contiene gli assoni delle RGCs. (Adattato da Cepko, C. Intrinsicly different retinal progenitor cells produce specific types of progeny. *Nat. Rev. Neurosci.* 2014, 15, 615–627[CrossRef]). (b) Tempi di sviluppo delle differenti cellule nei topi. E: embryonic days, P: postnatal days. (Adattato da Young, R.W. Cell differentiation in the retina of the mouse. *Anat. Rec.* 1985, 212, 199–205. [CrossRef] [PubMed]).

frequenti e studiate [3].

Quasi tutte le patologie corio-retiniche hanno subito profondi capovolgimenti fisiopatologici, potendo beneficiare di nuove e più efficaci terapie.

Cellule gangliari retiniche

Ormai senza l'imaging OCT/OCTA nessuna diagnosi retinica o sulla papilla ottica è ritenuta valida e completa, accettata dalla letteratura scientifica.

Il glaucoma ha beneficiato di questi straordinari device con misurazioni sull'ONH Optical Nerve Head, permettendo la misura dello spessore RNFL Retinal Nerve Fiber Layer, e dello spessore delle GCC Ganglion Cell Complex in macula (anche definito come Ganglion Cell Layer GCL) (Fig. 2).

I dati numerici offerti dai Report di stampa sono diventati indispensabili per una più completa ed esaustiva diagnosi, un corretto ed attento monitoraggio del paziente glaucomatoso [4].

Come affermato e scritto in altri articoli su questa Rivista, numerosi studi hanno dimostrato l'affidabilità

degli SD-OCT nella stima dello spessore del RNFL sostituendo altre tecnologie, ugualmente affidabili, dedicate specificamente all'indagine sulle fibre ottiche, come la Polarimetria (GDx) e la Tomografia a Scansione Laser (HRT) [5,6].

Le cellule gangliari retiniche costituiscono il punto di raccolta e passaggio del messaggio visivo che inizia nei coni e bastoncelli.

Dopo l'interposizione delle cellule bipolari, l'impulso passa per mezzo delle cellule gangliari ai neuroni dei corpi genicolati laterali e, infine, alla corticale cerebrale, dove lo stimolo luminoso prende forma compiuta. Le RGCs Retinal Ganglion Cells sono neuroni multipolari.

I loro dendriti contraggono sinapsi nello strato plessiforme interno oltre che con le bipolari con le cellule amacrine, mentre i loro assoni convergono a formare il nervo ottico.

Le RGCs sono 1.000.000/1.200.000. Il loro corpo cellulare (pirenoforo o soma) è situato nello strato che ne prende il nome, strato gangliare o multipolare, mentre

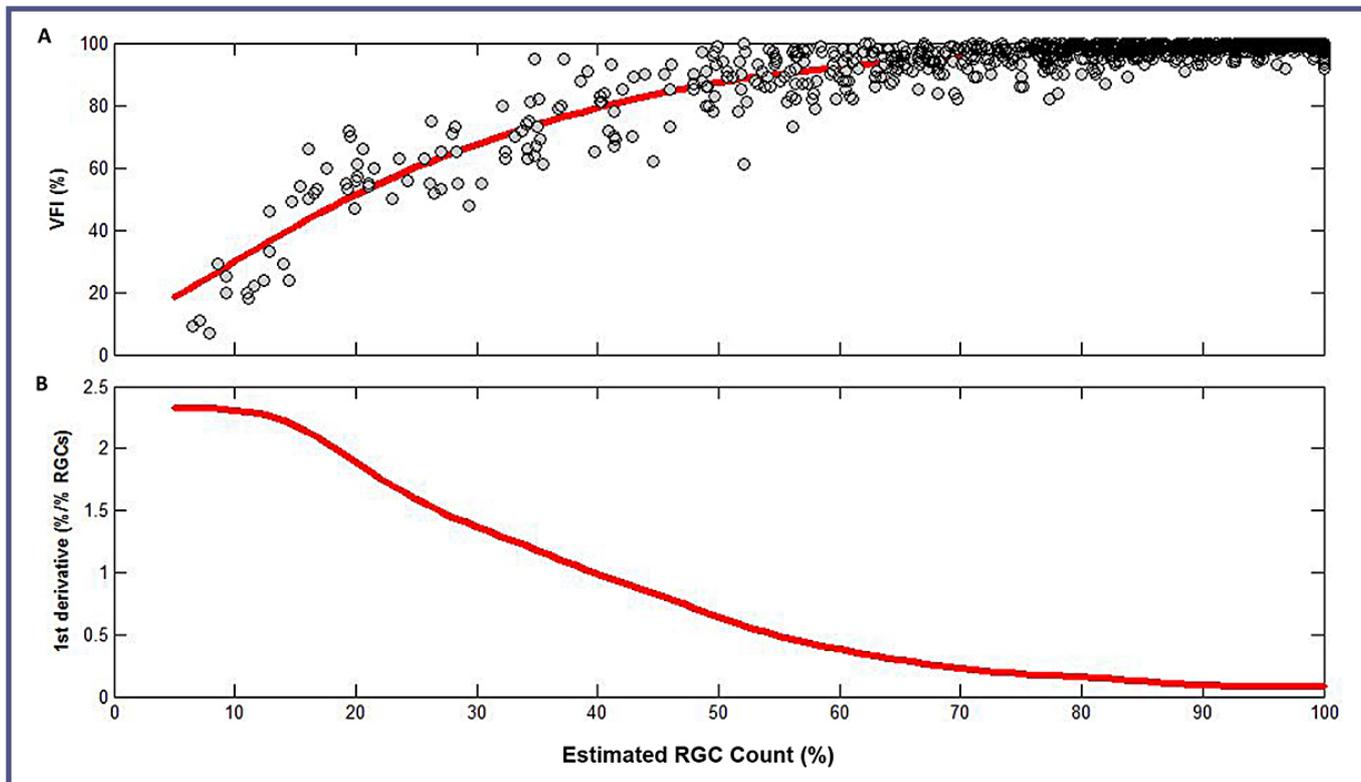


Fig. 4 - Grafico A in alto. Relazione tra Visual Field Index VFI e percentuale delle cellule ganglionari correlate all'età. Grafico B in basso. Derivata prima della curva nel Riquadro A. che dimostra la variazione del VFI per 1% delle RGC superstiti per stima percentuali di RGCs. (by: Amir H. Marvasti et al. www.plosone.org October 2013 | Volume 8 | Issue 10 | e76590).

i loro lunghi assoni formano il nervo ottico (Fig. 3) [7]. Le RGCs si estendono nella retina su tre livelli:

- a) RNFL Retinal Nerve Fiber Layer strato delle fibre ottiche costituito dai loro assoni;
- b) GCL Ganglion Cell Layer strato dei corpi delle cellule gangliari costituito dai loro pirenofori;
- c) IPL Inner Plexiform Layer strato plessiforme interno costituito dai loro dendriti.

Nel corso della vita si ha una fisiologica perdita di cellule gangliari, ritenute cellule perenni, stimata intorno al 33% all'età di 75 anni, con una diminuzione/anno di 5000/9000 unità [8].

E' un dato acquisito dalla letteratura che il campo visivo non mostra significativi segni patologici fino alla perdita di un terzo del numero complessivo di cellule gangliari retiniche [8,9].

Il campo visivo, esame gold standard strumentale per la valutazione della funzione visiva nel glaucoma, si dimostra, come test soggettivo, limitato nella sua riproducibilità, dipendendo dalla cooperazione e attenzione del paziente.

La funzione visiva trasmessa dagli strati retinici dipende grandemente dall'integrità delle RGCs; la percentuale della loro sopravvivenza negli anni influenza il

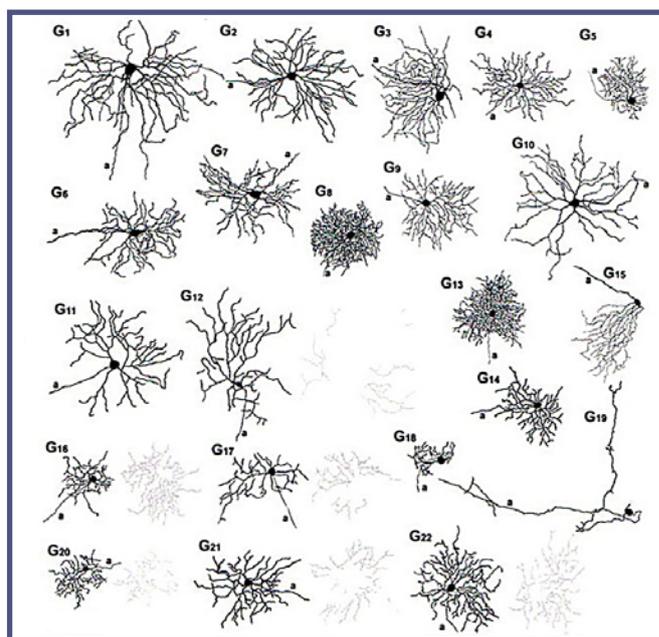


Fig. 5 - Disegno con tecnica della camera lucida dei 22 sottotipi di cellule gangliari retiniche nei mammiferi. In nero i dendriti stratificati prossimali, in grigio i dendriti distali. a = assoni, barra = 100 μ m. (by BÉLA VÖLGYI; J Comp Neurol. 2009 February 10; 512(5): 664-687).

VFI Visual Field Index, come si evidenzia molto bene dal grafico di Amir H. et al. (Fig. 4).

La vitalità degli assoni del nervo ottico, fondamentale per il trasporto dei messaggi visivi, è assicurata dal corpo cellulare delle cellule gangliari retiniche.

Gli assoni sono, infatti, senza ribosomi, privi di attività di sintesi proteica, e traggono nutrimento dal citoplasma del loro soma [10].

Esistono assoni di varia lunghezza nei mammiferi, da un millimetro fino a un metro e oltre; la loro dipendenza biologica dal citoplasma garantisce il loro necessario nutrimento, la corretta trasmissione assonica.

Le fibre ottiche di provenienza foveale sono il 30/50% di tutte le fibre ottiche retiniche.

Molto sottili sono di pertinenza delle cellule gangliari P (piccole, parve, beta o midget cells); il 90% di tutte le gangliari retiniche sono midget cells (Fig. 5).

A queste cellule è deputata la fine visione discriminativa; i loro messaggi arrivano principalmente alla corteccia visiva primaria V1, area 17 di Brodmann [10].

OCTA & Nervo Ottico

Nella malattia glaucomatosa le possibili correlazioni tra struttura e funzione sono state a lungo studiate e discusse [11].

Un'estesa disamina si trova nel Documento di Consenso redatto nel 2003 al Meeting di San Diego in California, a cura del WGA, World Glaucoma Association.

In tale dettagliato documento emerge tra l'altro che:

- L'imaging digitale è assolutamente valido nella diagnosi clinica del glaucoma;*
- È improbabile che un solo test funzionale sia capace di riassumere per intero l'aspetto della malattia glaucomatosa (the whole dynamic range);*
- Sia gli esami funzionali che strutturali sono necessari per una più completa conoscenza della malattia glaucomatosa.*

A differenza dell'angiografia con fluoresceina, i dati nell'OCTA sono dovuti al movimento dei globuli rossi piuttosto che del plasma. Le aree non perfuse all'OCTA non sono necessariamente senza vasi o con vasi ostruiti; sono da

interpretare come aree prive di globuli rossi in movimento rilevabili dal software [3]. Ai fini della ricerca e della pratica clinica, i parametri

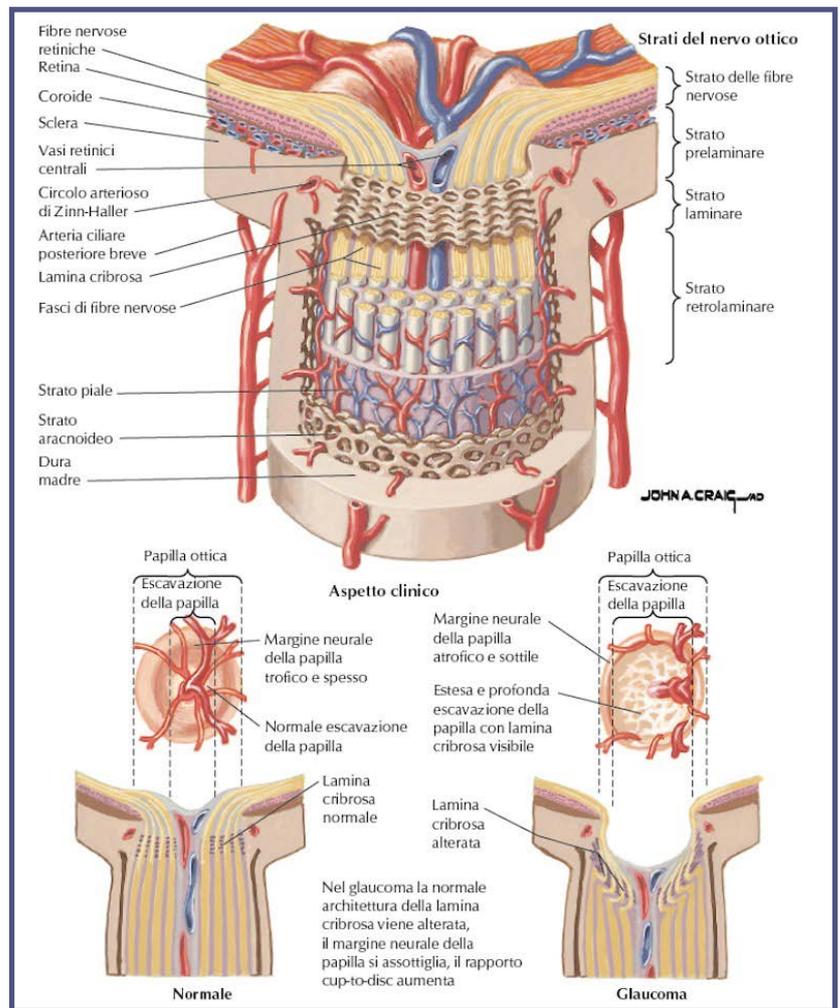


Fig. 6 - Anatomia del nervo ottico (by: occhiobenessere.it).

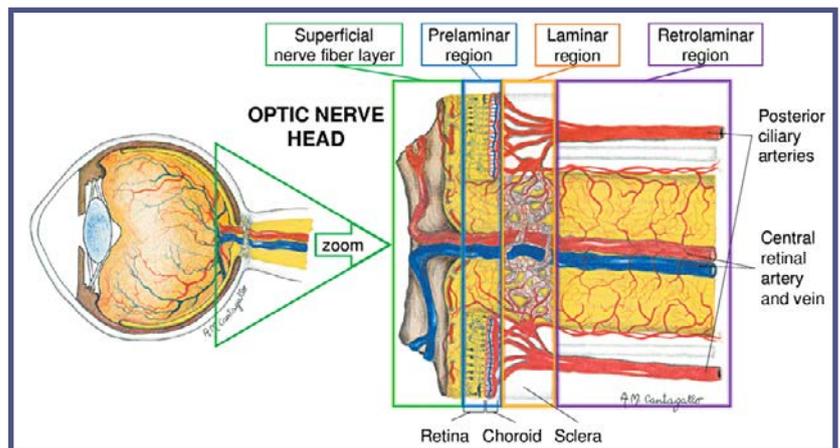


Fig. 7a - Anatomia vascolare dell'ONH Optic Nerve Head, con quattro regioni: superficiale nerve fiber layer SNFL, preliminare, laminare e retrolaminare. (by: Daniele Prada, Thesis for: PhD in Applied Mathematics; Advisor: Giovanna Guidoboni; december 2016, disegno di A. M. Cantagallo).

più significativi che l'indagine OCT/OCTA apporta nella diagnosi del glaucoma sono i dati morfologici e funzionali rilevabili sulle aree neuroretiniche sensibili al danno IOP dipendente. L'area più a lungo indagata strutturalmente è quella peripapillare, oggetto di studio vascolare con l'uscita degli OCTA [4].

Com'è noto l'ONH è irrorato da un plesso di vasi superficiali, tributario dell'arteria centrale della retina, per gli strati iuxta-retinici, superficial layers, essenzialmente fibre ottiche e strato superficiale del nervo ottico.

Un plesso di vasi profondi, tributario delle arterie ciliari brevi, irrorano gli strati iuxta-coroideali, deeper layers, per la precisione regione prelamina, lamina cribrosa e regione retrolaminare (Fig. 6).

Anche se iniziali rapporti indicavano il plesso delle arterie ciliari profonde come maggiormente coinvolto nel danno glaucomatoso, altre ricerche hanno rivalutato il ruolo del plesso superficiale di pertinenza dell'arteria centrale retinica (Fig. 7a > 7d) [12 > 14].

L'importanza tomografica degli spessori di RNFL e GCC nella diagnosi del glaucoma è ampiamente supportato da innumerevoli ricerche e studi; per approfondimento si rimanda agli articoli pubblicati su questa stessa Rivista, www.ofthalmologia domani.it [2,3,9,11].

L'interesse sul dato vascolare nel glaucoma è stato incentrato essenzialmente sull'area peripapillare dell'ONH, superficiale e profonda, oltre che sulla lamina cribrosa, con più difficoltà d'imaging. L'indagine vascolare sull'area dell'ONH è stata presa in considerazione per prima in corso di glaucoma; molti studi affermano l'efficacia di quest'indagine.

Da non molto tempo l'area maculare è oggetto di crescente interesse da parte di numerosi gruppi di studio nel tentativo di avere informazioni sulle fasi iniziali del danno IOP dipendente.

Le ricerche su quest'area evidenziano variazioni vascolari significative secondarie in corso di glaucoma [15].

Per Vessel Density si intende il rapporto percentuale tra due aree per uno stesso strato retinico o slab: la superficie totale e quella che, in questa stessa area, risulta perfusa [16,17]. Yali Jia et al. hanno confrontato la perfusione

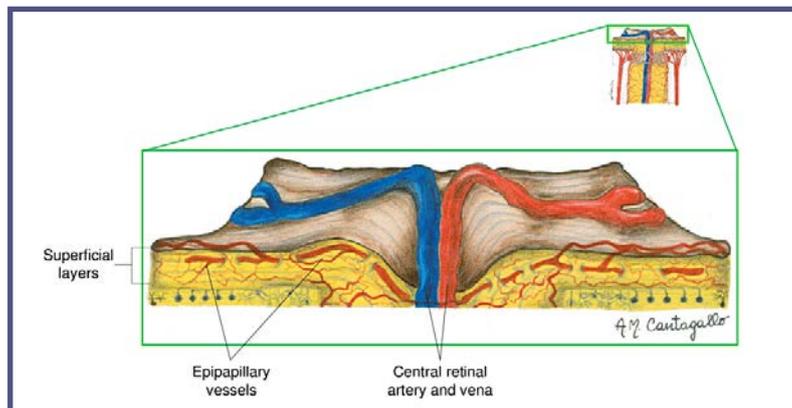


Fig. 7b - Superficial nerve fiber layer SNFL riceve ossigeno da arteriole retiniche denominate vasi epipapillari, originate dalla rete superficiale SNFL che decorrono verso in centro dell'ONH. (by: Daniele Prada, Thesis for: PhD in Applied Mathematics; Advisor: Giovanna Guidoboni; december 2016, disegno di A. M. Cantagallo).

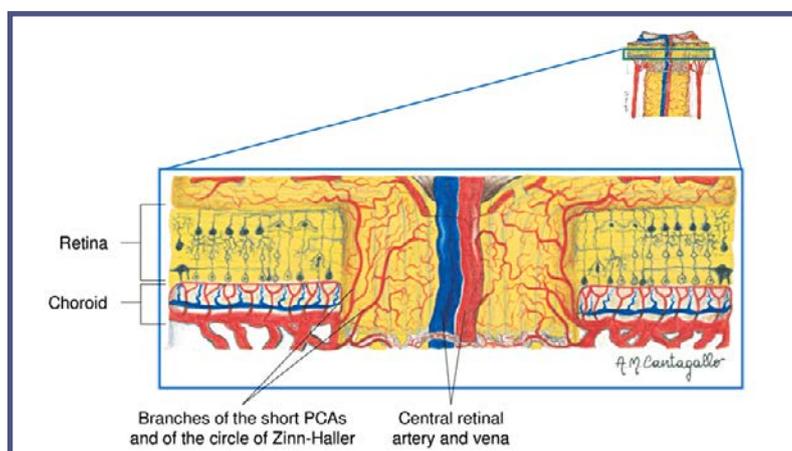


Fig. 7c - Regione prelamina. Riceve principalmente ossigeno dalle branche delle arterie ciliari brevi (PCAs) e dal circolo di Zinn-Haller. Il circolo di Zinn-Haller, se presente, è un ring completo o incompleto di arteriole all'interno della sclera perineurale formato dalla confluenza delle branche delle PCAs. (by: Daniele Prada, Thesis for: PhD in Applied Mathematics; Advisor: Giovanna Guidoboni; december 2016, disegno di A. M. Cantagallo).

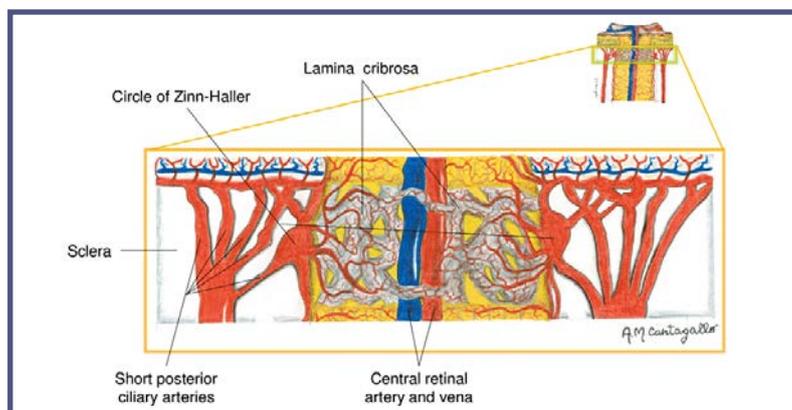


Fig. 7d - Regione lamina. Il sangue a questa regione arriva dalle branche centripete delle PCAs brevi. (by: Daniele Prada, Thesis for: PhD in Applied Mathematics; Advisor: Giovanna Guidoboni; december 2016, disegno di A. M. Cantagallo).

Flow Index and Vessel Density

The flow index is defined as the average decorrelation values in the segmented area

$$\frac{\int_A D \cdot V dA}{\int_A dA} \quad (V=1, \text{ if vessel; } V=0,$$

The vessel density is defined as the percentage area occupied by vessels the segmented area

$$\frac{\int_A V dA}{\int_A dA} \quad (V=1, \text{ if vessel; } V=0,$$

Numero di pubblicazione WO2014040070 A1
 Tipo di pubblicazione Richiesta
 Numero domanda PCT/US2013/059047
 Data di pubblicazione 13 mar 2014
 Data di registrazione 10 set 2013
 Data di priorità 10 set 2012
 Pubblicato anche come CA2883402A1, Altri 5 »
Inventori David Huang, Yali Jia, Jason Tokayer, Ou Tan
 Candidato Oregon Health & Science University
 Esporta citazione BiBTeX, EndNote, RefMan
 Citazioni di brevetti (5), Con riferimenti in (1), Classificazioni (15), Eventi legali (4)

Fig. 8 - Quadro riassuntivo delle formule che descrivono il Flow Index e la Vessel Density con relativi riferimenti brevettuali.

del disco ottico tra soggetti normali e glaucomatosi in uno studio osservazionale e cross-sectional utilizzando un SS-OCT Swept-Source Fourier-domain a 1050 nm, 100 kHz repetition rate, con algoritmo SSADA, utilizzando campi d'indagine 3mm × 3mm su ONH [18]. Nei dischi ottici normali il network vascolare era denso, nei glaucomatosi, invece, attenuato, con un Flow Index ridotto del 25% (P=0,003). Inoltre il Flow Index era correlato con il VF pattern standard deviation (P= 0.001), e rimaneva significativo anche considerando età, C/D ratio, RNFL e Rim Area [18]. Questi autori hanno molto contribuito a descrivere e caratterizzare i parametri utilizzati dagli OCTA. Dai loro studi si evince che il software acquisisce l'ampiezza della decorrelazione da B scan multiple consecutive, calcolando la differenza tra il tessuto statico, silente, e i vasi con movimento di emazie, segnali positivi di decorrelazione. Il segnale di sottrazione indica il flusso sanguigno esistente nello slab indagato. Più le particelle di sangue intercettate dal raggio laser si muovono rapidamente, maggiore è la decorrelazione rilevata, nei limiti di un intervallo di velocità limitato dal software.

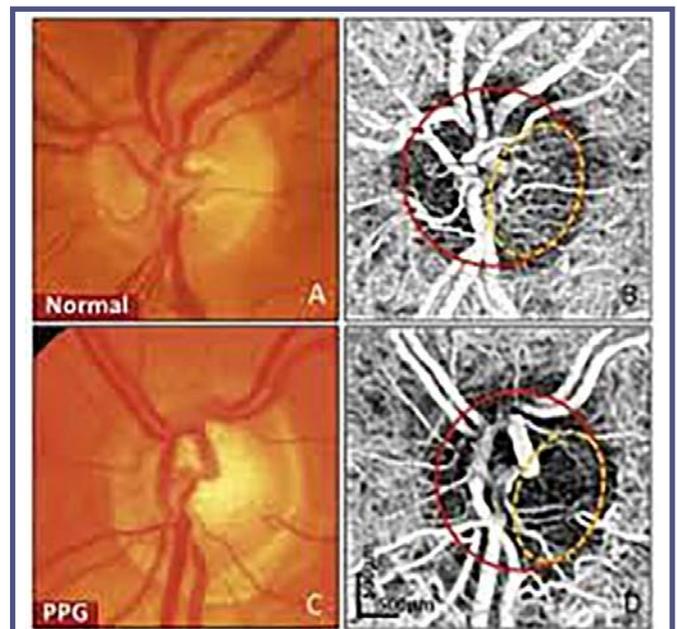


Fig. 9 - Fotografia di dischi ottici (A,C) e angiogrammi en face (B,D) di un soggetto normale (NORMAL) (A,B) e con glaucoma pre-perimetrico (PPG) (C,D). La linea circolare continua indica il disco ottico per intero, la linea tratteggiata la zona ellittica temporale. Un network denso è ben visibile nel disco normale, mentre è molto attenuato nel disco glaucomatoso (by Yali Jia et al; rif. Bibl.18).

La decorrelazione quindi può essere considerata direttamente dipendente dalla velocità del flusso; la velocità è indicata dalla distanza percorsa dai globuli rossi nell'unità di tempo.

Il limite massimo e minimo di rilevazione della velocità è stabilito dall'algoritmo utilizzato dal device.

Per arrivare a dati sicuri si sono elaborati software idonei per eliminare, o quanto meno limitare, i possibili artefatti [18].

L'indice di flusso o Flow Index è stato definito come il valore medio, in pixel di decorrelazione, all'interno di un'area tissutale; è espresso dalla seguente formula [19]:

$$\frac{\int_A D \cdot V dA}{\int_A dA}$$

(V=1, if vessel; V=0)

- D è il valore di decorrelazione acquisito dall'algoritmo utilizzato;
- V varia da 1 a 0; V=1 quando il valore di decorrelazione è sopra l'imaging dello sfondo, V=0 in caso contrario [18].

Pertanto, l'indice di flusso è un parametro adimensionale compreso tra 0 e 1.

Esprimendo con una formula la Vessel Density VD, rapporto percentuale tra due aree, la superficie totale in studio e quella occupata dai vasi nella stessa area d'interesse, si arriva al seguente rapporto (Fig. 8) [19]:

$$\frac{\int_A V dA}{\int_A dA}$$

(V=1, if vessel; V=0)

Sempre nel glaucoma, in un altro studio, ancora *Yali Jia et al.*, prendono in considerazione due regioni dell'ONH, l'intero disco e un'ellisse temporale all'interno dell'area discale, e confrontano due gruppi, sani e con PPG preperimetric glaucoma.

I risultati dello studio suggeriscono che la quantificazione della perfusione microvascolare in area papillare può essere molto utile nel rilevare precocemente i cambiamenti circolatori dell'ONH nei pazienti con glaucoma [19] (Fig. 9).

Già nel 2003 *Hafez A.S. et al.* avevano riferito che pazienti con glaucoma ad angolo aperto presentavano un flusso sanguigno inferiore nell'ONH rispetto ai sani, e suggerivano che la perfusione potrebbe essere ridotta prima dei difetti al campo visivo [20].

Usando la fluorografia a chiazze laser il gruppo di *Tetsuya Sugiyama et al.* hanno osservato un minor flusso sanguigno nei settori superiore e inferiore lungo il bordo dell'ONH nei pazienti con PPG rispetto ai soggetti di controllo [21].

Gli stessi autori riferiscono che il flusso sanguigno è maggiormente ridotto nei settori temporali col progredire del glaucoma ad angolo aperto rispetto ai pazienti con PPG [21].

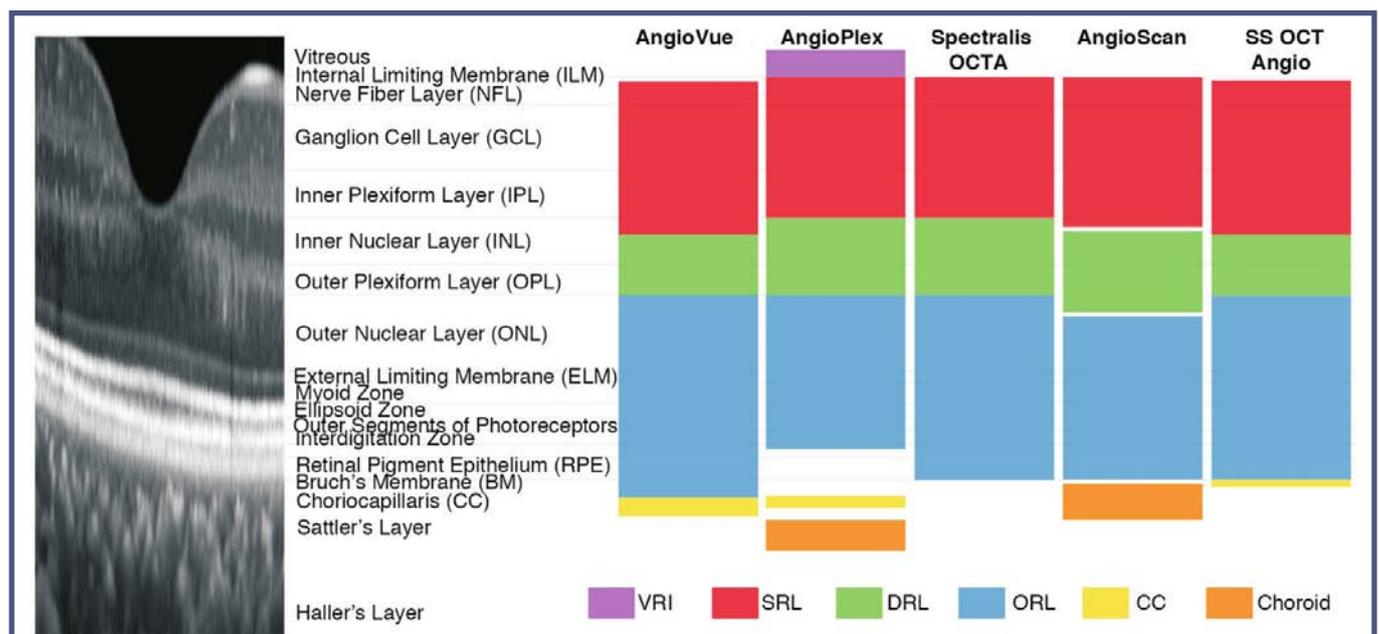


Fig. 10 - Segmentazione retinica umana con differenti device: AngioVue, AngioPlex, Spectralis OCTA, AngioScan, e SS OCT Angio (by: Xin-Xin Li et al.; Rif. Biblio:23).

Nel complesso i risultati riferiti concordano nel ritenere che la perfusione dell'ONH è ridotta negli occhi glaucomatosi o che avranno glaucoma.

Il settore temporale della papilla ottica sembra essere il locus più interessato da dropout di flusso in pazienti con aumento della IOP.

Del resto *Jan Kerr et al.* nel 1998, utilizzando il Laser Doppler Flowmetry, avevano dimostrato nella lamina cribrosa e nel bordo neuroretinico temporale dell'ONH un flusso sanguigno ridotto nei pazienti con glaucoma rispetto agli ipertesi oculari [22].

Al termine del loro lavoro gli autori discutevano sull'importanza della diminuzione di flusso nella patogenesi del danno gangliare IOP dipendente, auspicando nuovi lavori e ulteriori studi sull'argomento [22].

OCTA & Macula

Le ipotesi patogenetiche del glaucoma accreditano essenzialmente due meccanismi IOP dipendente:

- 1) *Ipotesi meccanica, per cui la forza IOP dipendente è causa diretta di danno sui pirenofori e dendriti delle cellule gangliari in area maculare oltre che sugli assoni dell'ONH;*
- 2) *Ipotesi vascolare, per cui la IOP è causa indiretta di danno sulle cellule ganglionari per alterata perfusione neuro-retinica.*

L'indagine vascolare OCTA sull'area del disco è disponibile nella maggior parte dei sistemi tomografici in commercio.

I dati numerici forniti dai device tuttavia non sempre sono di facile comprensione, comunque non sovrapponibili, con scarso agreement, come riferiscono numerosi studi tra i quali quello di *Xin-Xin Li* del 2018 che mette a confronto cinque tra i più venduti OCTA: AngioVue OptoVue, AngioPlex Zeiss, Spectralis Heidelberg, AngioScan Nidek e SS-OCT Angio Topcon [23].

Questi autori nelle conclusioni del loro lavoro affermano: "*There is poor agreement of measurements among systems*" (Fig. 10).

Partendo dal dato dello scarso agreement tra i differenti OCT/OCTA, con uguale sincerità e oggettività scientifica ogni attento operatore può convenire sulla possibilità di ottenere risultati non ripetibili nello stesso paziente, durante lo stesso esame, utilizzando lo stesso device [2,3,4].

Un film lacrimale disomogeneo, la presenza di opacità importanti dei mezzi diottrici, corpi mobili vitreali particolarmente densi nel percorso di scansione, o una messa a fuoco distante dalla MLI, sono tutti elementi sufficienti per ottenere risultati non comparabili, spesso antitetici.

L'agreement poco affidabile inter e intra device vale per le misurazioni tomografiche strutturali e, ancor più, per quelle angiografiche.

Da tempo è noto che l'area del disco ottico ha una variabilità e complessità anatomica individuale molto elevata [15].

La presenza in area papillare di grandi vasi accentua le difficoltà interpretative tridimensionali dell'indagine vascolare. Le difficoltà aumentano sulla lamina cribrosa, in particolare per la variabilità di posizionamento di questa struttura rispetto al piano retinico, in particolare al BMO-MRW Bruch's Membrane Opening-Minimum Rim Width, nuovo parametro molto promettente da prendere in considerazione nella valutazione complessiva dei pazienti glaucomatosi [24].

I nuovi SS-OCT, arrivando ad indagare più in profondità, oltre i 3 millimetri, potranno dare una risposta più valida alle variazioni strutturali biomeccaniche e vascolari che la lamina cribrosa subisce in corso di glaucoma [25].

Le difficoltà di agreement tra i device sono dovute alla complessità tridimensionale delle aree retiniche indagate e ai loro differenti software applicativi.

Molti strumenti di ultima generazione offrono la possibilità di misurare separatamente la superficial vessel density e la all-vessel density [26].

Questa doppia possibilità può generare ulteriore confusione interpretativa.

Inoltre, la variabilità individuale della perfusione retinica secondaria a condizioni di circolo sistemiche differenti, può alterare i dati vascolari offerti dai Printout di stampa, indipendentemente dalla patologia bulbare indagata.

Questo dato è ancor più frequente nella popolazione glaucomatosa anziana in risposta all'efficacia delle terapie sistemiche e topiche in atto [27,30].

La riproducibilità a breve e lungo termine della misurazione della VD in area peripapillare RNFL e nello strato superficiale perifoveale della macula è stata indagata da molti gruppi di studio.

I dati rilevati evidenziano un'alta ripetibilità della VD in entrambe le aree menzionate, in soggetti normali e glaucomatosi, a condizione di un imaging di buona qualità [27 > 30].

Inoltre sia *Gábor Holló* che altri ricercatori hanno dimostrato che la riproducibilità a lungo termine della VD in area peripapillare era indipendente dallo spessore RNFL, e risultava sovrapponibile in occhi sani, con iniziale glaucoma o con danni più avanzati [16,27].

Una forte relazione tra la VD e gravità del danno glaucomatoso è stata inoltre dimostrata da *Geyman LS et al.* nell'area peripapillare [30], mentre *Lommatzsch C et al.*

hanno evidenziato che sussiste una simile relazione anche nell'area maculare [31].

Secondo *Yarmohammadi A. et al.* la capacità di distinguere tra occhi normali e glaucomatosi nell'imaging offerto dalla VD in area peripapillare o perifoveale in macula, utilizzando lo stesso OCTA, è simile o migliore della capacità discriminativa offerta dagli spessori RNFL [32].

Questi stessi autori in un altro lavoro affermano che le alterazioni microvascolari nella regione maculare precedono i difetti rilevabili al campo visivo [33].

L'accuratezza e la precisione dei diversi device resta tuttavia considerevolmente variabile, come affermano *Rao et al.* in alcuni loro studi e ricerche [34,35,37].

L'agreement dei differenti sistemi angio-tomografici

resta un limite nell'affidabilità ancora non risolto in questa nuova e promettente metodica.

Sempre *Gábor Holló*, in un altro lavoro, riferisce ed evidenzia una relazione negativa tra le variazioni della struttura dell'intera area peripapillare, la densità vascolare in macula e i corrispondenti deficit al campo visivo. E' stato rilevato che nel glaucoma ad angolo aperto esiste una relazione particolarmente stretta tra la densità dei vasi nei settori superotemporali e inferotemporali nell'area peripapillare e le aree del campo visivo corrispondenti.

E' stato inoltre dimostrato che questa relazione può essere significativamente più forte del valore espresso dallo spessore RNFL nel settore spazialmente corrispondente [36,38].

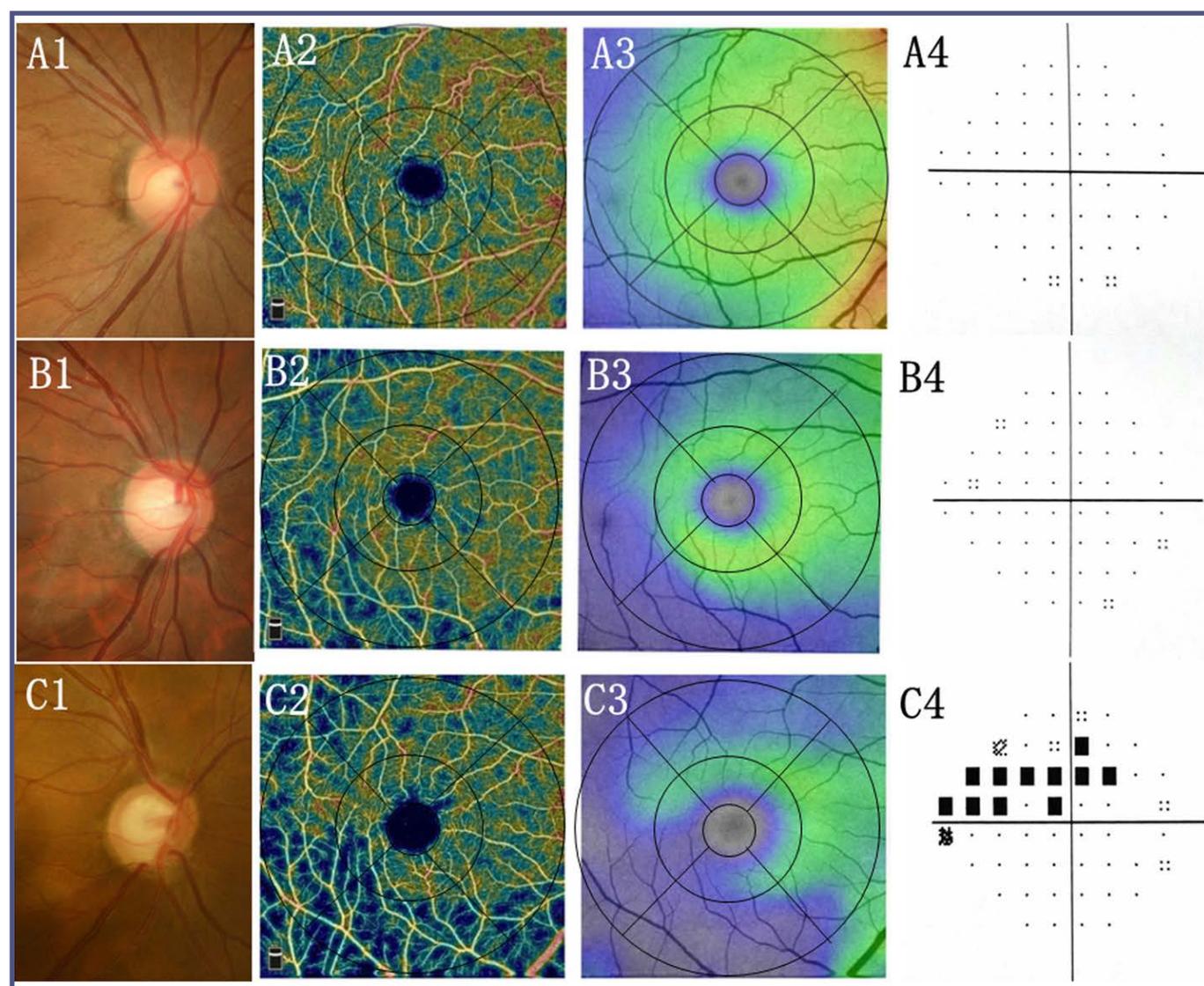


Fig. 11 - Nervo ottico, rim area, RNFL (assoni gangliari peripapillari come si evidenziano nella foto a colori) (A1), network vascolare maculare (A2), GCC (A3) e CV (A4) in un occhio normale. Allargamento del cup-to-disc con notching focali, difetti RNFL (B1,C1), difetti limitati del network vascolare in macula (B2,C2), danno delle GCC (B3,C3) con VF normale (B4) in glaucoma preperimetrico; difetti glaucomatosi tipici in early glaucoma (C4). Didascalia: GCC, ganglion cell complex thickness. RNFL, peripapillary retinal nerve fiber layer; VF, visual field (by: Yiwei Wang et al.; Rif Biblio: 42).

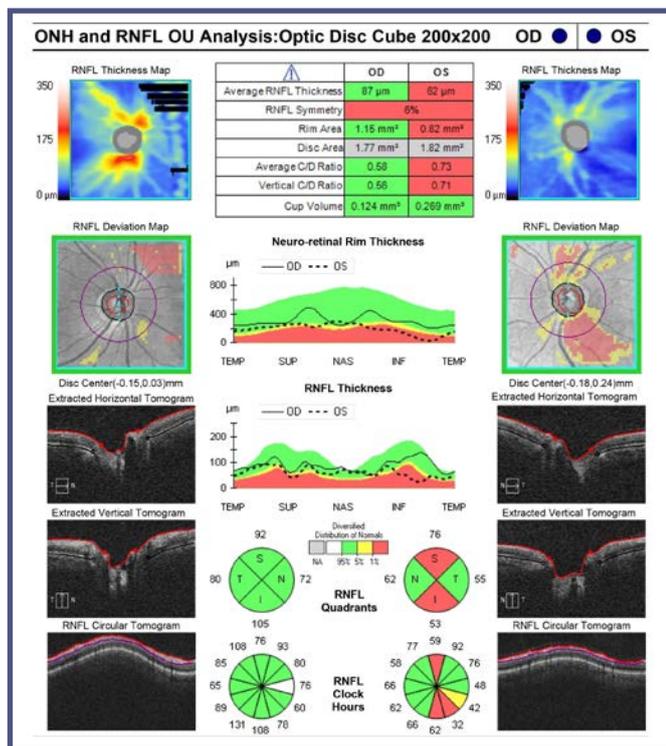


Fig. 12a - ONH and RNFL OU Analysis: Optic Disc Cube 200x200. Evidenti i danni RNFL, Rim Area, Average CID Ratio e Vertical CID Ratio nell'occhio sinistro.

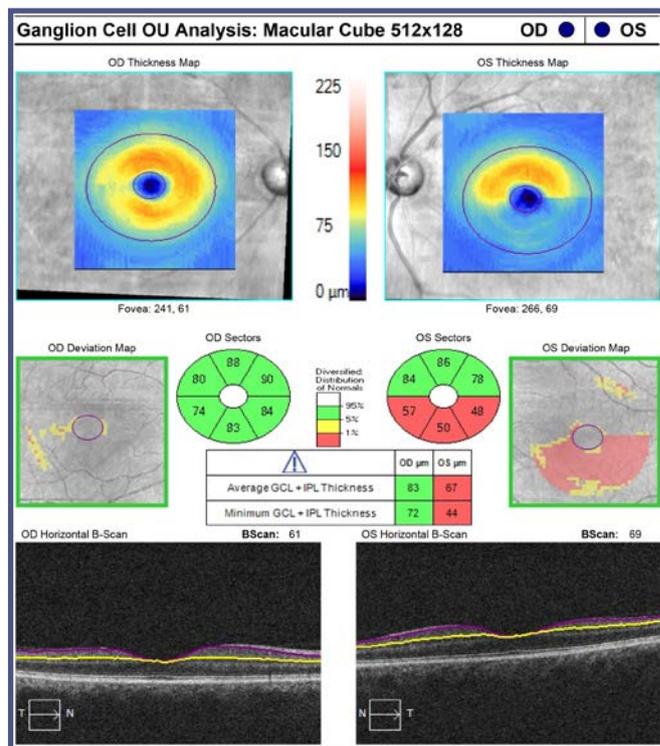


Fig. 12b - Cell OU Analysis: Macular Cube 512x128. Evidente il danno degli spessori GCL nella metà inferiore nell'occhio sinistro.

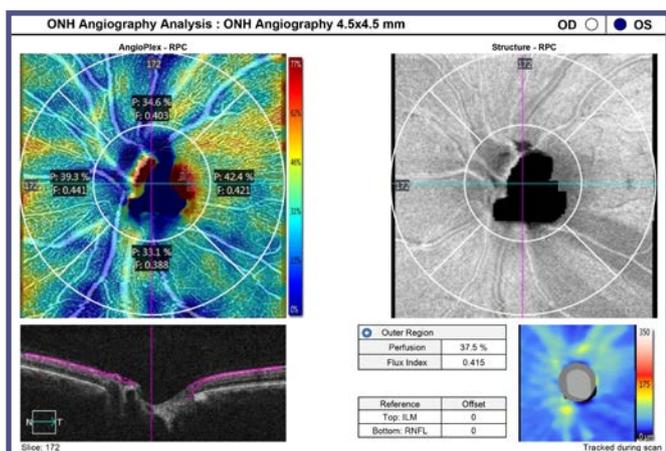


Fig. 12c - Angiography Analysis: ONH Angiography 4.5x4.5 mm. Diminuzione di flusso più evidente nei settori inferiori dell'occhio sinistro.

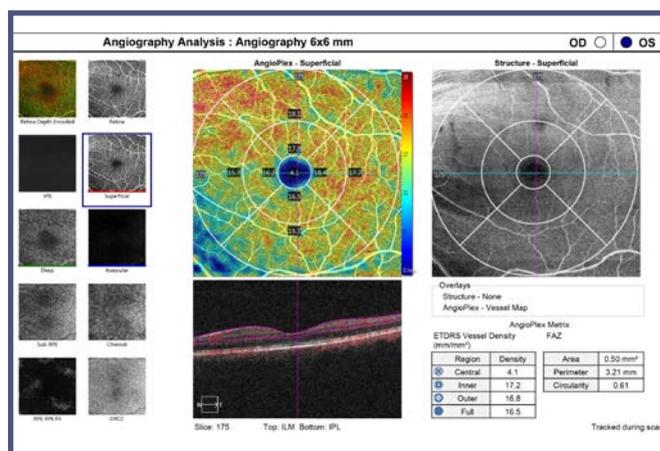


Fig. 12d - Angiography Analysis: Angiography 6x6 mm. Diminuzione dei vasi nell'area maculare nei settori inferiori dell'occhio sinistro.

Gli stessi autori hanno ancora trovato una forte e significativa relazione tra la media dei difetti in percentuale del campo visivo con il perimetro Octopus e la VD in area peripapillare temporale [38].

L'area retinica peripapillare temporale è stata considerata relativamente poco coinvolta nel corso della malattia glaucomatosa fino agli stadi più avanzati.

Molte indagini OCTA ipotizzano invece che lievi alterazioni vascolari, o veri e propri danni, possano iniziare nell'area papillomaculare già all'esordio della malattia

glaucomatosa.

Penteado et al. descrivono una significativa relazione tra la VD nell'area retinica peripapillare superficiale e la sensibilità media al campo visivo nei 10 gradi utilizzando il perimetro Humphrey [39].

Corrispondenze non trascurabili sono state inoltre trovate da *Kwon J et al.* tra i difetti del campo visivo centrale in corso di glaucoma e l'incremento dell'area avascolare FAZ Foveal Avascular Zone all'OCTA [40].

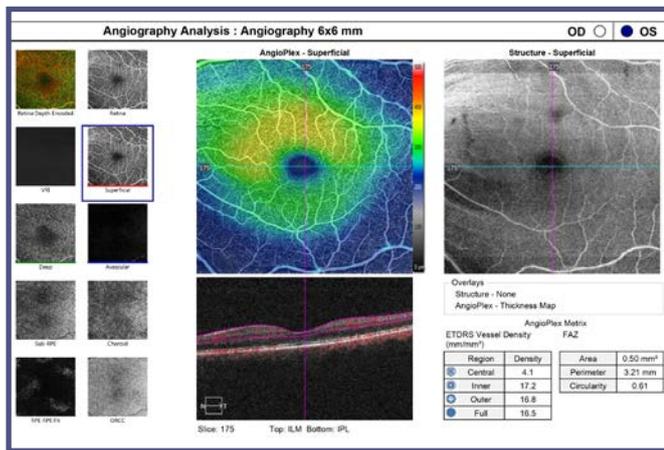


Fig. 12e - Angiography Analysis: Angiography 6x6 mm con imaging in falsi colori per gli spessori retinici. La diminuzione dei vasi nei settori inferiori dell'occhio sinistro integrata con la diminuzione degli spessori retinici corrispondenti.

Conclusioni & Considerazioni

Nella retina umana le RGCs sono localizzate più densamente nella macula. Il 50% di queste cellule sono concentrate in un'area estesa 4,5 mm intorno alla fovea, come riferito tra gli altri autori da *Curcio et al.* [41].

Anche se l'OHN è stato oggetto di numerosissimi studi ed attenzioni nella diagnosi di glaucoma, i nuovi mezzi d'imaging strutturali e angiografici permettono d'individuare anche in macula le più fini modifiche dovute all'aumento della IOP.

Yiwei Wang et al., in uno studio su 79 occhi di 72 soggetti, 31 normali, 26 con PPG e 22 con early glaucoma, hanno ritrovato che sia la VD che lo spessore GCC in macula erano significativamente diminuiti rispetto ai soggetti sani [42].

L'imaging OCT/OCTA in area maculare nel loro studio si conferma come target molto sensibile nella diagnosi dell'early glaucoma, presentando alterazioni strutturali e vascolari prima della comparsa dei deficit al CV [42].

In particolare gli autori nel loro interessante lavoro affermano:

- Una graduale riduzione della Vessel Density e dello spessore GCC negli occhi con PPG e early glaucoma rispetto a occhi sani;
- Una capacità diagnostica simile tra la Macular Vessel Density e spessore GCC nel rilevare e distinguere soggetti con PPG o con early glaucoma;
- Una riduzione maggiore della Vessel Density e dello spessore GCC in area perifoveale rispetto all'area parafoveale nei soggetti con PPG e con early glaucoma nei confronti dei soggetti sani.

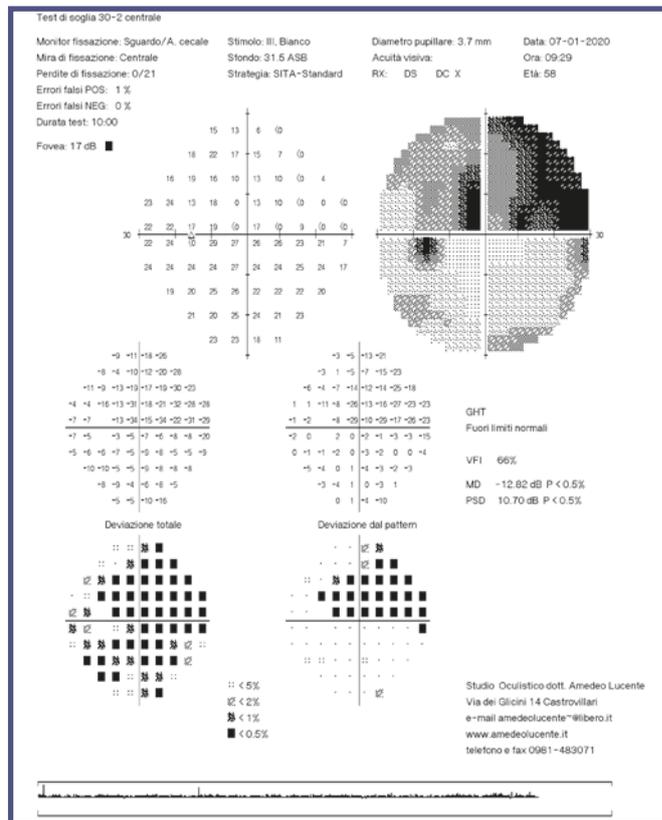


Fig. 12f - Campo Visivo 30.2 centrale HFA II 750. Evidente il danno nei settori superiori dell'occhio sinistro.

Nel loro studio la regione maculare, indagata con un imaging 6mm x 6mm, è stata suddivisa in tre settori concentrici di 1, 3 e 6 mm, rispettivamente area foveale più interna, parafoveale intermedia, e area perifoveale più esterna; l'indagine oltre i 3 mm centrali sembra più idonea per il riscontro di alterazioni vascolari nell'aumento della IOP [42].

Si è assunto come VD la percentuale dell'area occupata da vasi rispetto all'area indagata [19], mentre le misurazioni sono state effettuate sul complesso vascolare superficiale, tra la membrana limitante interna e lo strato plessiforme interno ~ 10 mm in area maculare [42] (Fig. 11).

Nonostante questi dati siano molto promettenti, ritengo che la capacità diagnostica delle alterazioni vascolari in macula, per diventare efficaci biomarker in corso di early glaucoma, necessitano ancora di approfondimenti, confronti e ulteriori riscontri in studi longitudinali, con follow-up condivisi (Fig. 12a, Fig. 12b, Fig. 12c, Fig. 12d, Fig. 12e, Fig. 12f).

Molte ricerche e lavori come quello di *Harsha L. Rao et al.* affermano infatti che l'abilità diagnostica della VD in area peripapillare e maculare in corso di glaucoma ad angolo aperto sia significativamente inferiore rispetto ai dati strutturali rilevabili nella Rim Area, RNFL e GCC, mentre la capacità diagnostica della VD

migliora su ONH negli occhi ancora non trattati con IOP elevata [43].

Gli spessori GCC (average) sembrano molto più affidabili anche in occhi miopi glaucomatosi rispetto allo spessore RNFL, meno influenzati dalla lunghezza assiale, come affermano *Gianluca Scuderi et al.* in un loro recente e brillante lavoro [44].

Questi dati della letteratura, insieme ai riscontri personali, da integrare e condividere, ci incoraggiano a prendere in considerazione l'imaging strutturale e vascolare in area maculare per comprendere meglio e prima i danni sulle cellule gangliari retiniche negli squilibri della IOP. ■

REFERENCES

- 1) Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178-1181.
- 2) Lucente A. L'evoluzione degli OCT. *www.ofthalmologiadomani.it* N.3-Anno2010.
- 3) Lucente A. CNV OCT & Angio-OCT. *www.ofthalmologiadomani.it* Anno IX - 2018.
- 4) Lucente A. OCT e Glaucoma. *www.ofthalmologiadomani.it* N.2-Anno 2013.
- 5) Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: a variability and diagnostic performance study. *Ophthalmology*. 2009;116(7):1257-1263.
- 6) Leung CK, Ye C, Weinreb RN, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography a study on diagnostic agreement with Heidelberg Retinal Tomograph. *Ophthalmology*. 2010;117(2):267-274.
- 7) Minervino C. Relazione tra i parametri morfologici e funzionali in pazienti con differente grado di severità glaucomatosa. Tesi di dottorato di ricerca imaging molecolare; Coordinatore Prof. Andrea Renda. Scuola di Medicina e Chirurgia Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche; Università degli Studi di Napoli "Federico II".
- 8) Balazsi AG, Rootman J, Drance SM, Schultzer M, Yidegiligne HM, Weis MM. The normal human optic nerve. *Ophthalmology*, 1989; 96:1325-8.
- 9) Lucente A. Le fibre ottiche retiniche. *www.ofthalmologiadomani.it* N. 2 - Anno 2012.
- 10) Marshak D. W. Retinal Ganglion Cells: Anatomy. *Encyclopedia of Neuroscience*. 2009, Pages 211-218.
- 11) A. Lucente Il Glaucoma tra struttura e funzione. *www.ofthalmologiadomani.it*; N. 1 - Anno 2014.
- 12) Alon Harris, Tomas A. Ciulla, Hak Sung Chung, Bruce Martin. Regulation of Retinal and Optic Nerve Blood Flow. *JAMA Ophthalmology*. November 1, 1998, Vol 116, No. 11. 21)
- 13) B. L. Petrig, C. E. Riva, and S. S. Hayreh, "Laser Doppler flowmetry and optic nerve head blood flow," *Am. J. Ophthalmol.* 127(4), 413-425 (1999).
- 14) Hana Leiba, Rony Rachmiel, Alon Harris, Larry Kagemann, Ayala Pollack, Miriam Zalish. Optic nerve head blood flow measurements in non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye* (2000) 14, 828-833.
- 15) Gábor Holló. Optical Coherence Tomography Angiography in Glaucoma. *Turk J Ophthalmol* 2018;48:196-201.
- 16) Holló G. Intrasession and between visit variability of sector peripapillary angioflow vessel density values measured with the Angiovue optical coherence tomograph in different retinal layers in ocular hypertension and glaucoma. *PLoS ONE*. 2016;11:e0161631.
- 17) Holló G. Vessel density calculated from OCT angiography in 3 peripapillary sectors in normal, ocular hypertensive and glaucoma eyes. *Eur J Ophthalmol*. 2016;26:42-45.
- 18) Jia Y, Wei E, Wang X, et al. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology* 2014;121:1322-1332.
- 19) Yali Jia, John C. Morrison, Jason Tokayer, Ou Tan, Lorinna Lombardi, Bernhard Baumann, Chen D. Lu, WoolJhon Choi, James G. Fujimoto, and David Huang. Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood flow. 1 December 2012, Vol. 3, No. 12 / BIOMEDICAL OPTICS EXPRESS 3127.
- 20) A. S. Hafez, R. L. G. Bizzarro, and M. R. Lesk. "Evaluation of optic nerve head and peripapillary retinal blood flow in glaucoma patients, ocular hypertensives, and normal subjects," *Am. J. Ophthalmol.* 136(6), 1022-1031 (2003).
- 21) T. Sugiyama, M. Shibata, S. Kojima, and T. Ikeda. "Optic Nerve Head Blood Flow in Glaucoma," in *The Mystery of Glaucoma*, T. Kubena, ed. (InTech, 2011), pp. 207-218.
- 22) J. Kerr, P. Nelson, and C. O'Brien. "A comparison of ocular blood flow in untreated primary open-angle glaucoma and ocular hypertension," *Am. J. Ophthalmol.* 126(1), 42-51 (1998).
- 23) Xin-Xin Li, Wei Wu, Hao Zhou, Jun-Jie Deng, Meng-Ya Zhao, Tian-Wei Qian, Chen Yan, Xun Xu, and Su-Qin Yu. A quantitative comparison of five optical coherence tomography angiography systems in clinical performance. *Int J Ophthalmol*. 2018; 11(11): 1784-1795.
- 24) Keunheung Park, Jinmi Kim, and Jiwoong Lee. The Relationship Between Bruch's Membrane Opening Minimum Rim Width and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and a New Index Using a Neural Network. *TVST | 2018 | Vol.7 | No. 4 | Article 14*.
- 25) Lucente A. La Lamina Cribrosa: imaging e biomeccanica. *Oftalmologia Domani - N. 2 - Anno 2014*.
- 26) Sebastian A. Banegas, Alfonso Anton, Antonio Morilla-Grasa, Marco Bogado, Eleonora M. Ayala, and Javier Moreno-Montanes. Agreement Among Spectral-Domain Optical Coherence Tomography, Standard Automated Perimetry, and Stereophotography in the Detection of

REFERENCES

- Glaucoma Progression. IOVS February 2015; Vol. 56, No. 2, 1254.*
- 27) Holló G. Influence of removing the large retinal vessels-related effect on peripapillary vessel density progression analysis in glaucoma. *J Glaucoma*. 2018;27:137-139.
 - 28) Venugopal JP, Rao HL, Weinreb RN, Pradhan ZS, Dasari S, Riyazuddin M, Puttaiah NK, Rao DAS, Devi S, Mansouri K, Webers CA. Repeatability of vessel density measurements of optical coherence tomography angiography in normal and glaucoma eyes. *Br J Ophthalmol*. 2018;102:352-357.
 - 29) Manalastas PIC, Zangwill LM, Saunders LJ, Mansouri K, Belghith A, Suh MH, Yarmohammadi A, Penteado RC, Akagi T, Shoji T, Weinreb RN. Reproducibility of optical coherence tomography angiography macular and optic nerve head vascular density in glaucoma and healthy eyes. *J Glaucoma*. 2017;26:851-859.
 - 30) Geyman LS, Garg RA, Suwan Y, Trivedi V, Krawitz BD, Mo S, Pinhas A, Tantraworasin A, Chui TYP, Ritch R, Rosen RB. Peripapillary perfused capillary density in primary open-angle glaucoma across disease stage: an optical coherence tomography angiography study. *Br J Ophthalmol*. 2017;101:1261-1268.
 - 31) Lommatzsch C, Rothaus K, Koch JM, Heinz C, Grisanti S. OCTA vessel density changes in the macular zone in glaucomatous eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256:1499-1508.
 - 32) Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, Suh MH, Manalastas PI, Fatehee N, Yousefi S, Beghiht A, Saunders LJ, Medeiros FA, Huang D, Weinreb RN. Optical coherence tomography angiography vessel density in healthy, glaucoma suspect, and glaucoma eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:451-459.
 - 33) Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, Saunders LJ, Suh MH, Wu Z, et al. Peripapillary and macular vessel density in patients with Glaucoma and single-Hemifield visual field defect. *Ophthalmology*. 2017;124(5):709-19.
 - 34) Rao HL, Kadambi SV, Weinreb RN, Puttaiah NK, Pradhan ZS, Rao DAS, Kumar RS, Webers CAB, Shetty R. Diagnostic ability of peripapillary vessel density measurements of optical coherence tomography angiography in primary open-angle and angle-closure glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2017;101:1066-1070.
 - 35) Rao HL, Dasari S, Riyazuddin M, Puttaiah NK, Pradhan ZS, Weinreb RN, Mansouri K, Webers CAB. Diagnostic ability and structure-function relationship of peripapillary optical microangiography measurements in glaucoma. *J Glaucoma*. 2018;27:219-226.
 - 36) Holló G. Relationship between optical coherence tomography sector peripapillary angioflow-density and Octopus visual field cluster mean defect values. *PLoS One*. 2017;12:e0171541.
 - 37) Rao HL, Pradhan ZS, Weinreb RN, Dasari S, Riyazuddin M, Raveendran S, Puttaiah NK, Venugopal JP, Rao DAS, Devi S, Mansouri K, Webers CAB. Relationship of optic nerve structure and function to peripapillary vessel density measurements of optical coherence tomography angiography in glaucoma. *J Glaucoma*. 2017;26:548-554.
 - 38) Holló G. Relationship between OCT angiography temporal peripapillary vessel-density and Octopus perimeter paracentral cluster mean defect. *J Glaucoma* 2017;26:397-402.
 - 39) Penteado RC, Zangwill LM, Daga FB, Saunders LJ, Manalastas PIC, Shoji T, Akagi T, Christopher M, Yarmohammadi A, Moghimi S, Weinreb RN. Optical coherence tomography angiography macular vascular density measurements and the central 10-2 visual field in glaucoma. *J Glaucoma*. 2018;27:481-489.
 - 40) Kwon J, Choi J, Shin JW, Lee J, Kook MS. Alterations of the foveal avascular zone measured by optical coherence tomography angiography in glaucoma patients with central visual field defects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58:1637-1645.
 - 41) Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol*. 1990;300(1):5-25.
 - 42) Yiwei Wang, Chen Xin, Meng Li, David L. Swain, Kai Cao, Huaizhou Wang and Ningli Wang. Macular vessel density versus ganglion cell complex thickness for detection of early primary open-angle glaucoma. *BMC Ophthalmology* (2020).
 - 43) Harsha L. Rao, Zia S. Pradhan, Robert N. Weinreb, Mohammed Riyazuddin, Srilakshmi Dasari, Jayasree P. Venugopal, Narendra K. Puttaiah, Dhanaraj A. S. Rao, Sathi Devi, Kaweh Mansouri, Carroll A. B. Webers. A comparison of the diagnostic ability of vessel density and structural measurements of optical coherence tomography in primary open angle glaucoma. *PLOS ONE* | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173930> March 13, 2017.
 - 44) Gianluca Scuderi, Serena Fragiotta, Luca Scuderi, Clemente Maria Iodice, Andrea Perdicchi. Ganglion Cell Complex Analysis in Glaucoma Patients: What Can It Tell Us? *Eye and Brain* 2020;12 33-44.

Semeiotica nel paziente con epifora



Giuseppe Vadalà, Chiara Paci

S.S. Dipartimentale Oculistica A.C. - ASL TO4 Chivasso (TO) - Resp.le: Dott. Giuseppe Vadalà

Abstract: vengono descritte le modalità per un corretto inquadramento del paziente con epifora e le procedure di semeiotica non strumentale di utilizzo nella pratica comune nel corso di una visita oculistica.

Keywords and abbreviations: lacrimazione, epifora, semeiotica, malposizione palpebrale, dacriostenosi.

Introduzione

Quando visitiamo un paziente con epifora, l'obiettivo principale è identificare la causa e, di conseguenza, l'appropriato trattamento. Sapere quali siano le specifiche domande da porre durante l'anamnesi può essere di aiuto per farsi una prima idea di quali possano essere le cause dell'epifora ed iniziare un corretto inquadramento clinico del problema^{1,2}.

Inoltre è importante saper distinguere tra un "occhio bagnato" (watery eye) e un occhio che lacrima (tearing eye). Questa distinzione spesso fa capo a due problemi distinti per cui un occhio possa lacrimare: una iperlacrimazione, ovvero un'aumentata produzione di lacrime senza un'alterazione della via lacrimale di deflusso, e una vera epifora, che risulta da una diminuzione del deflusso delle lacrime dovuta a difettoso drenaggio per ostruzione della via lacrimale a qualsiasi livello. Un watery eye il più delle volte è espressione di una iperlacrimazione, mentre un tearing eye è conseguenza di un problema alla via lacrimale³.

Ovviamente esistono le eccezioni: ad esempio può capitare che il paziente riferisca la sensazione di occhio bagnato che poi scopriamo dipenda da una parziale ostruzione delle vie di deflusso, così come può capitare che un occhio lacrimante possa dipendere solo da cause palpebrali, come può anche capitare che un occhio occasionalmente lacrimante e più frequentemente

"bagnato" sia dovuto ad una concomitanza di stenosi delle vie di deflusso, ma in un soggetto con dry eye.

Dopo aver condotto un'accurata anamnesi, l'esame obiettivo confermerà il sospetto diagnostico o ci indirizzerà verso altre diagnosi.

Se non sono identificati problemi palpebrali, o delle ciglia, o della superficie oculare, la causa è un'ostruzione della via lacrimale.

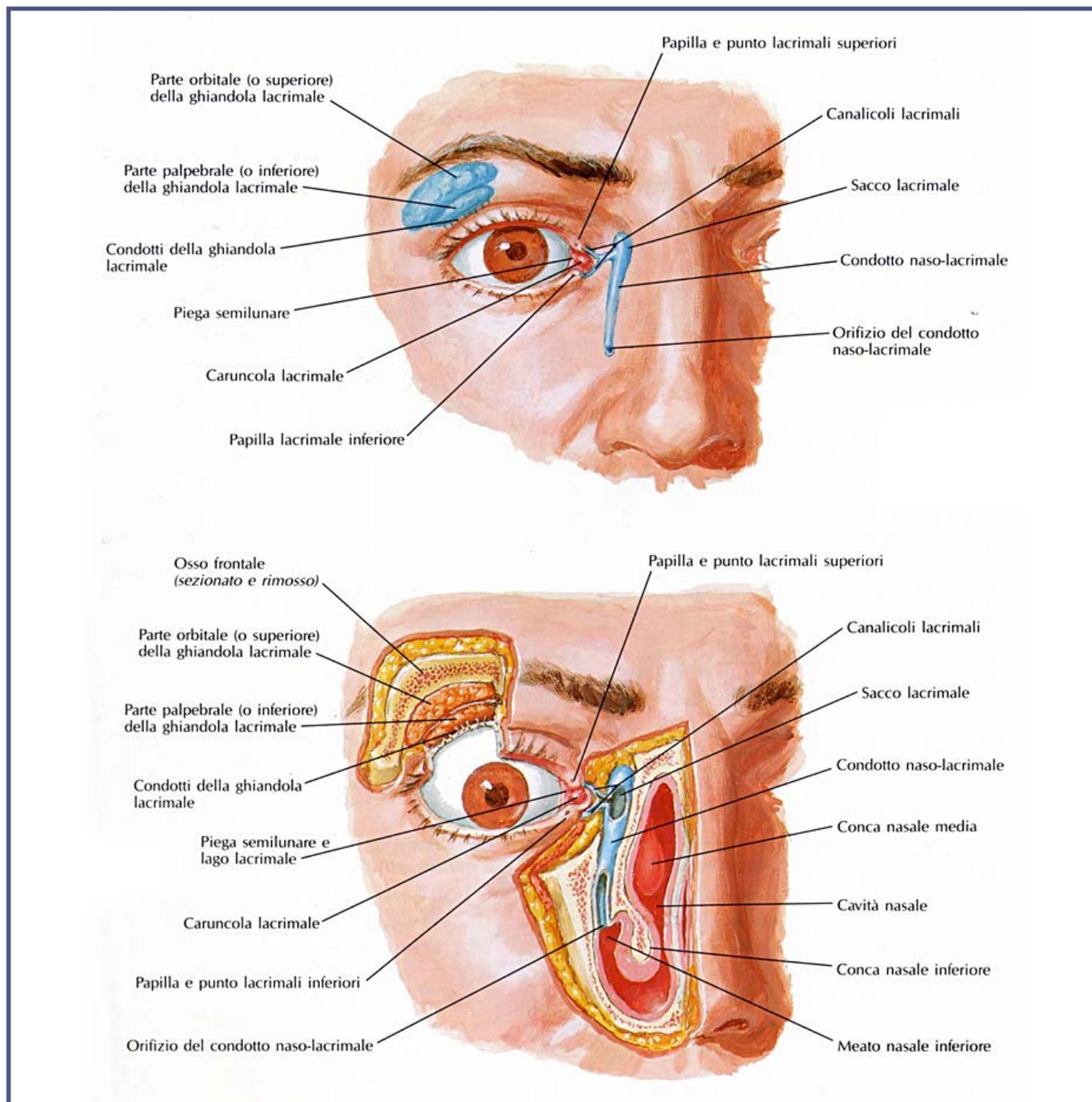
Questa verrà confermata dall'esame obiettivo della via lacrimale: il test di permanenza della fluoresceina, il sondaggio ed il lavaggio. Una corretta identificazione della causa dell'epifora è quindi fondamentale per la scelta del trattamento più corretto e la pianificazione dell'eventuale procedura chirurgica.

Anamnesi

L'anamnesi rappresenta uno step fondamentale nella valutazione del paziente con epifora che ci permette rapidamente di inquadrare il tipo di lacrimazione.

Domande utili da porre al paziente sono:

- *Epoca e modalità di insorgenza dell'epifora*
- *Frequenza dell'epifora ed in quali condizioni specifiche (vento, aria condizionata, videoterminale, ecc.)*
- *Monolaterale o bilaterale*
- *Distinzione tra watery eye o tearing eye*
- *Valutazione dei sintomi soggettivi di discomfort oculare*



Apparato lacrimale

- *Tipo di lacrima (trasparente, muco-purulenta, mista a sangue)*
- *Dolore*
- *Precedenti episodi di congiuntiviti, dacriocistite acuta o tumefazione del canto interno*
- *Anamnesi di allergie*
- *Farmaci topici e sistemici*
- *Anamnesi ORL*
- *Precedente chirurgia dei seni paranasali, trauma del midface o frattura nasale*

Con queste semplici domande un oculista esperto nelle

vie lacrimali è già in grado di farsi un'idea del tipo di problema ed indirizzare più rapidamente l'esame obiettivo, ma anche un oculista che non si occupa prevalentemente di oculoplastica potrà inquadrare il caso nella maniera più idonea.

Oltre al corretto inquadramento anamnestico, utile anche a verificare l'impatto che il sintomo ha nella vita sociale del paziente, potrà esser utile anche valutarne la frequenza di cui va certamente tenuto conto ai fini del trattamento che verrà proposto. A questo scopo possiamo utilizzare la scala proposta da Munk⁴ (tab. 1) dove a 0 corrisponde l'assenza dell'epifora e 4 il grado

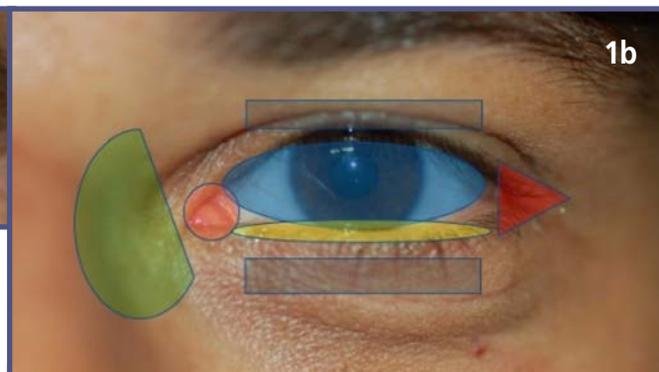


Fig. 1 - L'esame del paziente va eseguito alla lampada a fessura e con osservazione diretta con paziente seduto in poltrona. E' opportuno osservare contemporaneamente entrambi gli occhi (ad esempio nella figura 1a è evidente un'epifora bilaterale ma con ectropion mediale > in OD) soffermandosi poi ad osservare macroscopicamente le parti maggiormente coinvolte come segnalate nella figura 1b (regione del sacco lacrimale, del canto mediale e della caruncola, della superficie oculare, delle palpebre e del margine palpebrale e del canto laterale dove spesso si apprezza un'area di macerazione cutanea dovuta alla lacrimazione) e non trascurando anche un'osservazione laterale come quella della figura 1c che può esser utile per verificare i rapporti delle palpebre con la superficie oculare (malposizioni e retrazioni palpebrali, eso ed enoftalmo).

TABELLA 1 - CLASSIFICAZIONE DELL'EPIFORA SEC. MUNK

Grado	Epifora
0	Epifora assente
1	Epifora occasionale (necessario asciugarsi le lacrime meno di due volte al giorno)
2	Epifora con necessità di asciugarsi le lacrime da due a quattro volte al giorno
3	Epifora con necessità di asciugarsi le lacrime da cinque a dieci volte al giorno
4	Epifora con necessità di asciugarsi le lacrime più di dieci volte nell'arco di una giornata

massimo del problema che solitamente costituisce anche motivo di insoddisfazione per la pessima qualità della vita che ne deriva⁵.

Esame obiettivo

Deve essere eseguito tramite osservazione diretta alla lampada a fessura con particolare attenzione allo studio della superficie oculare e degli annessi.

In realtà, l'osservazione del paziente inizia quando entra nello studio: è possibile notare fin da subito se è presente un quadro clinico che coinvolge palesemente la via lacrimale di deflusso, quale un episodio di dacriocistite acuta, un mucocele o una canaliculite; oppure una malposizione palpebrale evidente quale un

ectropion, un entropion, una paralisi del faciale o una retrazione palpebrale. Potremmo notare un menisco lacrimale evidentemente maggiore rispetto al normale o una epifora franca.

E' importante osservare anche l'atteggiamento del paziente nel corso della visita (ad esempio notando quante volte si asciuga l'occhio) e non trascurare una valutazione macroscopica con paziente seduto di fronte all'osservatore (Fig. 1), rilevando la situazione di insieme (ad esempio su eventuali asimmetrie del volto) o altre caratteristiche più peculiari (frequenza nell'amiccamento, anomalie della chiusura palpebrale, ecc.).

Esame alla lampada a fessura

E' fondamentale per escludere qualsiasi problema della superficie oculare che possa determinare una iperlacrimazione, quali blefarite, entropion marginale, congiuntivite, cheratite, pterigio, un corpo estraneo corneale, difetti dell'epitelio corneale, ecc.

L'esame alla lampada a fessura ci permette di analizzare con più attenzione anche i puntini lacrimali e l'area circostante (Fig. 2).

L'ectropion del puntino inferiore può essere molto lieve e difficilmente visibile ad occhio nudo. La stenosi del puntino, una membrana che lo occlude, un puntino sovrannumerario, una cisti in prossimità dell'ampolla lacrimale, l'ipertrofia della caruncola sono condizioni che possono creare un deficit alla via di deflusso delle lacrime. Altri dati di aiuto nell'inquadrare il paziente con epifora sono quelli riguardanti il menisco

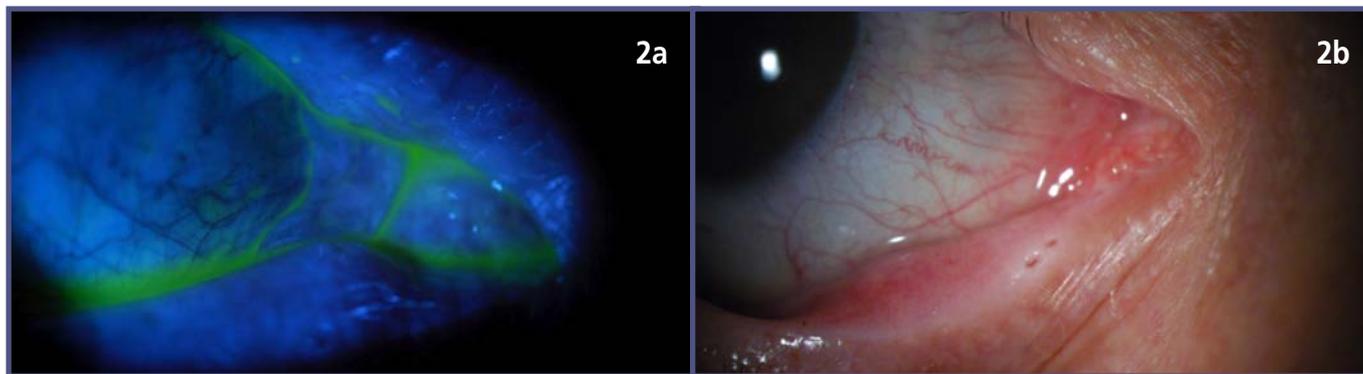


Fig. 2 - Controllo del menisco lacrimale, della regione caruncolare e dei puntini lacrimali. Nella figura 2a si può vedere come sia evidente la malposizione del puntino e l'aumento del menisco lacrimale con un ristagno a livello della regione caruncolare. Nella figura 2b un caso di puntino sovrannumerario (nel caso in esame in realtà associata ad un doppio canalino, situazione a volte unita ad una concomitante assenza del canalino superiore).

lacrimale: normalmente esso presenta una altezza inferiore a 1 mm. Se è presente una ostruzione della via lacrimale invece il menisco avrà un'altezza maggiore. Se l'ostruzione è a livello del dotto naso-lacrimale possono essere visibili secrezioni dovute al reflusso di materiale mucopurulento dal sacco al menisco lacrimale. Invece in caso di ostruzione presaccale il menisco risulterà aumentato ma limpido. Tutti gli elementi emersi nel corso della visita possono essere riportati schematicamente su una scheda che ogni oftalmologo può personalizzare a suo piacimento, ma dove è comunque opportuno che sia riportato quanto emerso dall'osservazione degli annessi e della superficie oculare, dai test che verranno eseguiti e, se si è capaci, anche dall'osservazione seppur sommaria delle fosse nasali⁶.

In questa prima puntata di questo "viaggio" nella semeiotica lacrimale ci soffermeremo su due aspetti fondamentali della visita oculistica: la valutazione delle palpebre e del canto mediale e quella delle vie di deflusso lacrimale.

Valutazione delle palpebre

Le palpebre assolvono una funzione fondamentale per il sistema oculare: proteggono il bulbo, forniscono elementi vitali al film lacrimale precorneale ed aiutano a distribuire le lacrime sulla superficie oculare convogliandole verso il canto interno dove vengono drenate nel sistema di deflusso. Pertanto è indispensabile studiare la statica e la dinamica palpebrale poiché l'integrità anatomica e funzionale delle palpebre è un requisito indispensabile per la salute del bulbo oculare e per la funzionalità della via lacrimale di deflusso.

Esame della statica palpebrale

Qualsiasi malposizione palpebrale può determinare lacrimazione⁷.

L'ectropion, qualsiasi sia la causa, impedisce il contatto tra bulbo e puntino lacrimale inferiore. A volte l'ectropion può essere molto lieve e coinvolgere solamente la porzione mediale della palpebra configurando un ectropion del puntino. L'entropion o la retrazione palpebrale possono essere cause di lacrimazione riflessa.

Al fine di diagnosticare la presenza di una malposizione palpebrale, è di aiuto valutare l'ampiezza e la lunghezza della fessura interpalpebrale, la morfologia del canto interno ed esterno, l'MRD1 e 2 (margin reflex distance 1 e 2 ovvero la distanza fra il riflesso pupillare e la posizione del margine palpebrale superiore ed inferiore che devono essere rispettivamente di 4-5 mm per il superiore, ovvero la palpebra deve cadere a livello del limbus superiore o coprirlo di poco, e di 5 mm per l'inferiore, ovvero il margine palpebrale deve corrispondere a livello del limbus inferiore), la morfologia e la posizione dei puntini lacrimali e la morfologia e distribuzione delle ciglia.

Esame della dinamica palpebrale

Alterazioni a livello della dinamica palpebrale possono comportare un difetto nella funzionalità ed efficienza della pompa palpebrale. A tal proposito è utile valutare l'ammiccamento, il confronto dei puntini lacrimali, l'eyelid distraction test, l'eyelid snap test, il lid lateral e medial stretching ed il test di eversione delle palpebre.

Ammiccamento

In condizioni normali la frequenza di ammiccamento varia tra i 5.1 ed i 16.6 \pm 2.7 ammiccamenti al minuto. Un normale ammiccamento permette un'efficiente distribuzione del film lacrimale sulla superficie oculare e allo stesso tempo spinge la lacrima dal canto esterno verso quello interno, quindi all'interno del puntino lacrimale e permette l'avanzamento della stessa lungo i



Fig. 3 - Distraction test : si utilizza per valutare la lassità palpebrale. Si pinza tra le dita la palpebra inferiore al centro e la si porta in avanti separandola dal bulbo mentre il soggetto guarda in posizione primaria (3a). Con un righello millimetrato o con compasso chirurgico si può anche eseguire una misurazione dell'entità della lassità e farne una stadiazione (3b)

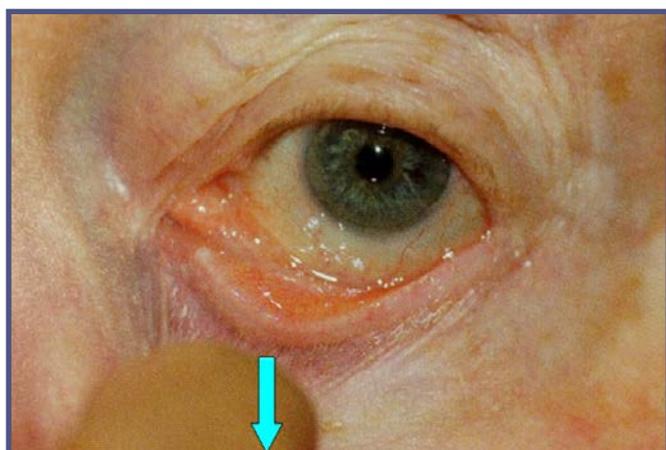


Fig. 4 - Snap-back test: valuta l'elasticità palpebrale. Si pinza tra le dita la palpebra inferiore al centro, mentre il soggetto guarda in alto, e la si porta in basso. Al rilascio la palpebra dovrebbe riportarsi immediatamente a contatto con il bulbo.



Fig. 5 - Lid Lateral stretching: valuta la lassità del tendine cantale laterale.

canalini, il sacco ed infine il dotto naso-lacrimale grazie ad una precisa organizzazione delle fibre muscolari dell'orbicolare lungo la via lacrimale. Tali fibre muscolari si contraggono e si rilasciano durante l'ammiccamento creando una forza di suzione che permette dunque il deflusso della lacrima nella via lacrimale, che prende il nome di pompa lacrimale.

Qualsiasi anomalia nella frequenza o qualità dell'ammiccamento può determinare quindi un'alterazione di questo delicato meccanismo. Pazienti affetti da malattia di Parkinson hanno una frequenza di ammiccamento ridotta, con conseguente discomfort oculare e sensazione di "watery eye".

In caso di paralisi del faciale l'ammiccamento è incompleto con conseguente possibile esposizione della porzione inferiore della cornea che, in assenza di un buon fenomeno di Bell, può determinare una lacrimazione riflessa. Con la paralisi del VII si rileva anche

una riduzione della forza dell'orbicolare che danneggia ulteriormente la funzionalità della pompa lacrimale, aggravando l'epifora. Allo stesso modo, l'ectropion o qualsiasi problema di lassità delle palpebre legato all'invecchiamento (diagnosticato con i test descritti qui di seguito: eyelid distraction e snap test, lid lateral e medial stretching, test di eversione delle palpebre) possono essere causa di un deficit della pompa lacrimale.

Confronto dei puntini lacrimali

Durante l'ammiccamento si valuta se il puntino lacrimale superiore si posiziona correttamente con quello inferiore. E' inoltre importante valutare la posizione del puntino a contatto con il bulbo ed il menisco lacrimale, l'aspetto anatomico e la pervietà.

Eyelid Distraction Test (Fig. 3)

Si utilizza per valutare la lassità palpebrale. Si pizzica la palpebra inferiore e la si trazione in avanti mentre il paziente guarda in posizione primaria. Normalmente, la palpebra non dovrebbe distaccarsi più di 6-7 mm dal bulbo. Il grado di lassità viene definito in base all'entità della separazione tra bulbo e palpebra: lieve (8-9 mm), moderata (10-12 mm) e severa (>12 mm).

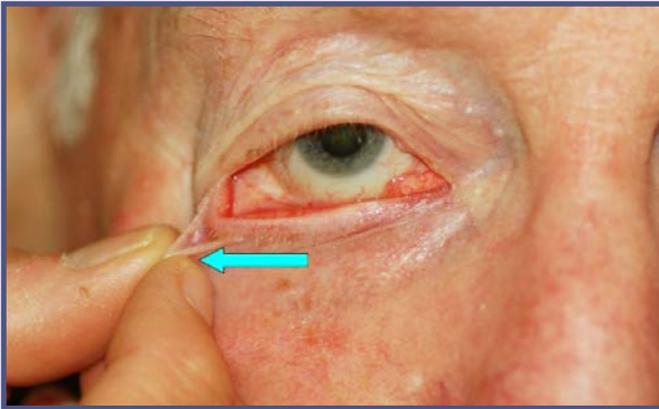


Fig. 6 - Lid medial stretching: valuta la lassità del tendine cantale mediale.



Fig. 8 - Floppy eyelid syndrome (FES).

Eyelid Snap Test (Fig. 4)

Valuta l'elasticità palpebrale. Si esegue trazionando la palpebra inferiore in basso verso la rima orbitaria inferiore. Normalmente, appena rilasciata, la palpebra torna in posizione aderente al bulbo. E' presente lassità se invece impiega uno o più ammiccamenti per tornare in posizione e può essere grossolanamente quantificata dal numero degli ammiccamenti necessari affinché ciò accada.

Lid Lateral Stretching (Fig. 5)

Valuta la lassità del tendine cantale laterale. Normalmente l'angolo fra la palpebra superiore ed inferiore al canto esterno è acuto e giace 1 mm circa più in alto rispetto al canto interno. Se il canto esterno ha un aspetto arrotondato è sicuramente presente una lassità o, nei casi più gravi, una disinserzione, del tendine cantale laterale. Il test consiste nel pizzicare la palpebra inferiore e trazionarla medialmente, quindi viene valutato il movimento dell'angolo cantale esterno. Normalmente non dovrebbe muoversi più di 1-2 mm.

Lid Medial Stretching (Fig. 6)

Valuta la lassità del tendine cantale mediale.

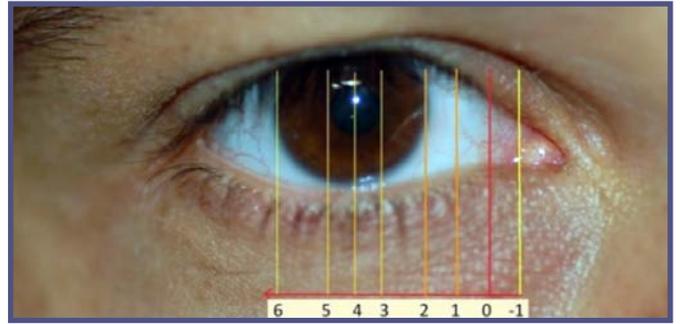


Fig. 7 - L'entità della lassità del tendine cantale mediale può essere quantificata in base alla posizione del puntino. 0: normoposizione del puntino. Sotto trazione il puntino si disloca fino: al limbus mediale: 2 (1 in posizione intermedia tra 0 e 2); al margine pupillare mediale: 3; al centro del forame pupillare: 4, ecc. (n.b.: il valore -1 è riferito alla condizione a riposo in cui si presenta una medializzazione del puntino; il valore 6 si riferisce ad una condizione estremamente rara).



Fig. 9 - Test di eversione della palpebra in paziente con LES ("laxity eyelid syndrome")

Contrariamente al precedente test la palpebra viene trazionata in direzione opposta, lateralmente, e si misura l'escursione del puntino lacrimale inferiore. In condizioni di normalità il puntino si trova appena lateralmente alla caruncola e, in seguito a trazione della palpebra, non si lateralizza più di 1-2 mm in soggetti giovani, 2-3 mm in soggetti anziani.

L'entità della lassità del tendine cantale mediale può essere quantificata (Fig. 7) in base alla posizione che il puntino lacrimale raggiunge rispetto ai punti di repere della superficie oculare:

- Grado 0: normoposizione del puntino
- Grado 1: tra la plica semilunare e il limbus mediale
- Grado 2: limbus mediale
- Grado 3: tra il limbus mediale e il forame pupillare
- Grado 4: forame pupillare
- Grado 5: tra il forame pupillare ed il limbus laterale (raro)



Fig. 10 - Mucocele del sacco in corso di dacriocistite in fase acuta (10a) ed alla nascita in un caso di amniocele (mucocele congenito del sacco) (10b).



Fig. 11 - Canaliculite.

Test di eversione delle palpebre superiori

È un test utile per la diagnosi di floppy eyelid syndrome. Si esegue facendo guardare il paziente in basso e premendo a livello della rima orbitaria superiore/temporale trazionando la palpebra superiore verso l'alto ed esternamente.

Il test è positivo se la palpebra si everte con facilità e dimostra una evidente lassità (Fig. 8). Può verificarsi in alcuni casi che l'eversione possa anche essere spontanea a simulare un ectropion superiore per estrema lassità delle palpebre⁸ nei casi definiti come "laxity eyelid syndrome" (Fig. 9).

Valutazione del canto mediale

Oltre alla valutazione della regione caruncolare, utile a escludere una componente precanalicolare che determina impedimento al corretto deflusso lacrimale dipendente da ipertrofia della caruncola, della plica semilunare e/o per lassità della congiuntiva bulbare e congiuntivocalasi, l'esame del canto mediale ci permette, in alcuni casi, di fare direttamente diagnosi di ostruzione del dotto naso-lacrimale.

Tale diagnosi si basa sulla presenza di segni di dacriocistite

acuta, sulla evidenza di un reflusso di materiale muco/purulento alla pressione sul sacco o se è presente un mucocele del sacco (Fig. 10).

Uno qualsiasi di questi tre reperti permette la diagnosi e non sarà necessario andare oltre con l'esame obiettivo. I segni di una dacriocistite acuta sono il dolore, l'edema e l'iperemia a livello della regione saccale. A volte può formarsi un tragitto fistoloso che consente la fuoriuscita di materiale muco-purulento.

La palpazione e la pressione della regione del sacco lacrimale deve essere sempre eseguita per valutare se è presente un reflusso e le sue caratteristiche (reflusso muco-purulento o francamente purulento deporrà per un'infezione del sacco).

La presenza di sangue ci obbliga ad eseguire ulteriori indagini per escludere la presenza di una neoformazione tumorale. Se presenti dei piccoli calcoli si potrebbe invece trattare di canaliculite (Fig. 11).

Talvolta la pressione su una tumefazione a livello del sacco non determina nessun reflusso. In tal caso parliamo di mucocele che è determinato dall'accumulo di muco all'interno del sacco laddove ci sia una ostruzione del dotto naso-lacrimale e contestualmente anche una ostruzione alta o il ripiegamento sotto pressione per rotazione del sacco della valvola di Rosenmuller, tale da impedire la fuoriuscita di materiale.

Valutazione della via di deflusso lacrimale

La valutazione della via lacrimale tramite i test effettuabili in ambulatorio è impagabile e nella quasi totalità dei casi sufficiente ad inquadrare la sede di ostruzione, e di conseguenza il trattamento più opportuno, senza dover ricorrere ad esami diagnostici strumentali.

Prima di procedere all'esecuzione di questi test sarà comunque opportuno escludere la presenza di un occhio secco grazie ai comuni test di base che solitamente effettuiamo nel corso della nostra valutazione (BUT e

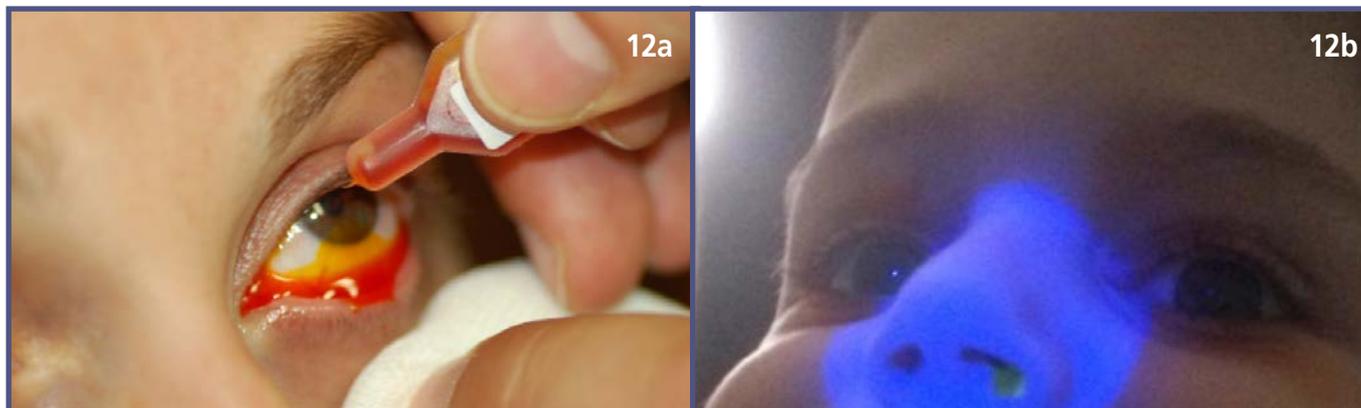


Fig. 12 - Test di Jones I. Instillazione della fluoresceina (12a) e visualizzazione con luce blu dell'oftalmoscopio indiretto della fluoresceina presente nel lato indenne da stenosi in un paziente in età pediatrica (12b).

test di Schirmer).

La semeiotica del sistema di deflusso lacrimale comprende il test di permanenza della fluoresceina, il test di Jones I, Jones II, il sondaggio ed il lavaggio⁹.

Test di permanenza della fluoresceina

È un test funzionale che permette di valutare la pervietà e l'efficienza della via di deflusso nel drenare le lacrime in condizioni fisiologiche. Si instilla un collirio anestetico in entrambi gli occhi e successivamente 1-2 gocce di fluoresceina al 2%. Normalmente dopo 5-10 minuti non dovrebbe più essere presente colorante. Se presente, è indice di un inadeguato deflusso ma non è indicativo della sede d'ostruzione. Inoltre va tenuto presente che il test potrebbe dare falsi positivi in caso di sacco lacrimale molto disteso.

Tale esame è maggiormente affidabile quando i sintomi dell'epifora sono asimmetrici in quanto la comparazione tra i due occhi è più semplice. È inoltre un test molto utile nei bambini in quanto non invasivo.

Test di Jones I (Fig. 12)

È una prosecuzione del precedente test: dopo aver instillato fluoresceina al 2% si ricerca il suo passaggio nella fossa nasale, al di sotto della testa del turbinato inferiore, laddove termina il dotto naso-lacrimale attraverso la valvola di Hasner.

La ricerca del colorante può essere fatta posizionando per 5 minuti un cotton-fioc a livello del meato inferiore previa anestesia spray del pavimento nasale, oppure per visione diretta tramite rinoscopia.

È importante che un oculista che si occupa di vie lacrimali abbia dimestichezza con l'endoscopia nasale in quanto qualsiasi patologia o alterazione a livello nasale può essere causa di epifora da insufficiente drenaggio, ma è alla portata di tutti la possibilità di osservare il paziente con l'oftalmoscopio indiretto che è anche

corredato di luce blu che rende più agevole l'esecuzione del test.

Anche il Jones I è un test funzionale in quanto valuta la via lacrimale in condizioni fisiologiche. Esso è positivo se è visibile il passaggio del colorante nel meato inferiore, che conferma la pervietà della via di deflusso da quel lato.

Test di Jones II

Nel caso in cui il test di Jones I fosse negativo, ovvero non si riscontra il passaggio di fluoresceina a livello della fossa nasale, si procede con il test di Jones II: si esegue un lavaggio del fornice congiuntivale per eliminare il colorante residuo, si posiziona un cotton-fioc sotto il turbinato inferiore e si procede ad un lavaggio forzato della via lacrimale. Il test è positivo quando c'è passaggio di fluoresceina a livello del meato inferiore ed il cotton-fioc si colora, ed è significativo per una stenosi anatomica o funzionale della via lacrimale. Il test è negativo invece se non si osserva passaggio di colorante nel naso, il che sta a significare una ostruzione totale della via lacrimale.

Eseguendo il test di Jones II di fatto stiamo eseguendo anche un sondaggio ed un lavaggio che altrimenti potremmo fare in momenti distinti. Questi sono tutti test anatomici in quanto permettono di localizzare la sede dell'ostruzione.

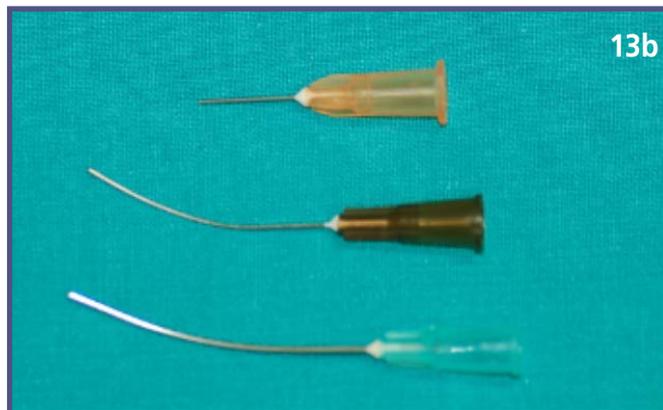
Sondaggio delle vie lacrimali (Fig. 13)

È utilizzato per valutare la pervietà del canalino superiore ed inferiore.

Può essere utile dilatare il puntino lacrimale tramite uno specillo, poi si esegue il sondaggio con una sonda di Bowman calibro 0/00. La palpebra deve essere delicatamente trazionata temporalmente durante il sondaggio e la sonda deve scorrere facilmente fino al sacco, dove viene avvertito uno hard stop contro l'osso



13a



13b



13c

Fig. 13 - Sondaggio e lavaggio delle vie lacrimali. Nella figura a è illustrato il kit necessario per l'esecuzione dei test descritti. Nel fotogramma b alcune cannule monouso comunemente utilizzate per il lavaggio delle vie lacrimali: oltre a quella retta (con cui viene eseguito il lavaggio nella foto c) si possono notare altre due cannule con calibro diverso e curvatura che simula il decorso anatomico del dotto nasolacrimale utilizzabili anche per eseguire il sondaggio sia canalicolare che di tutte le vie di deflusso (in quest'ultimo caso previa anestesia locoregionale o nel bambino in narcosi)

TABELLA 2 Utilità clinica del lavaggio delle vie lacrimali

(Mantovani E. Diagnostica clinica del deflusso lacrimale. In Steindler P. "Il sistema lacrimale", Fabiano Editore, Canelli (AT) 2000, pag. 141)

1. Impossibilità di incannulazione
agenesia, atresia o ostruzione canalicolare
(controllare ambo i punti e bilateralmente; tentare una procedura one snip)

3. Pervietà parziale
(il paziente avverte liquido in gola, ma c'è reflusso)
(effettuare poi un sondaggio canalicolare)

Reflusso dal punto omolaterale
probabile stenosi bassa (reflusso purulento?) o stenosi del canalicolo comune

Reflusso dal punto incannulato
probabile stenosi di quel canalicolo (controllare se c'è ostruzione dell'omolaterale)

2. Non pervietà
(il paziente non percepisce liquido in gola o naso)
(con reflusso o meno)

4. Pervietà totale
(il paziente avverte immediatamente il liquido in naso e gola)
(assenza di reflusso)
non necessariamente corrisponde a buona funzionalità lacrimale di deflusso

Reflusso dal punto omolaterale
probabile ostruzione bassa (reflusso purulento?) od ostruzione del canalicolo comune

Reflusso dal punto incannulato
probabile ostruzione di quel canalicolo (utile sondaggio canalicolare)

Reflusso da entrambi i punti e rigonfiamento del sacco
probabile ostruzione del dotto nasolacrimale

Assenza di reflusso
probabile fistola o falsa via che conduce ad un antro sinusale

lacrimale. Al contrario, se si incontra una resistenza o se la palpebra si muove con la sonda, è presente una ostruzione a livello canalicolare (soft stop) o si è creato una falsa strada durante il sondaggio.

Il sondaggio canalicolare deve essere eseguito con competenza ed attenzione in quanto non è infrequente il danno iatrogeno determinato da manovre incongrue o dalla volontà di voler risolvere nel corso della visita una ostruzione che necessita di condizioni più agevoli di operatività (lettino operatorio, anestesia per infiltrazione, microscopio operatorio ed eventuale endoscopia).

Lavaggio delle vie lacrimali

Viene eseguito con una cannula smussa da 23-26 gages montata su una siringa da 2,5-5 ml con soluzione salina. L'irrigazione delle vie lacrimali consente di inquadrare la sede e l'entità dell'ostruzione della via di deflusso¹⁰.

In condizioni normali il liquido defluisce nel naso o in gola senza nessun reflusso dal canalino incannulato o dal omolaterale non incannulato. Qualsiasi reflusso è anormale, suggerendo una resistenza lungo la via di deflusso. Diversi sono i quadri che si possono delineare (tab. 2):

- *Soft stop + reflusso dallo stesso canalino: indica una ostruzione canalicolare.*
- *Soft stop + reflusso dal canalino controlaterale: indica una ostruzione del dotto comune.*
- *Hard stop + reflusso dal controlaterale: se il reflusso è totale ed il paziente non avverte liquido in gola o nel*

naso si tratta di una ostruzione completa del dotto naso-lacrimale (ostruzione anatomica). Se invece, applicando pressione sullo stantuffo della siringa, il paziente dice di avvertire del liquido, spesso con ritardo, ma è comunque presente reflusso, si tratta di una stenosi parziale del dotto naso-lacrimale o di una ostruzione funzionale.

Ricordiamo che il lavaggio delle vie lacrimali non ha alcuna valenza terapeutica dimostrata se non in rari casi in cui la presenza di litiasi nelle vie di deflusso venga risolta fortuitamente nel corso di una di queste procedure.

Recentemente alcuni AA.¹¹ grazie ad una tecnica manometrica finalizzata a valutare la resistenza lacrimale nei pazienti con epifora hanno dimostrato che un test del genere può fornire una misurazione obiettiva della resistenza lacrimale più precisa del comune lavaggio e comparabili a metodiche più sofisticate come la dacrioscintigrafia.

Tutte queste procedure che abbiamo finora elencato rappresentano senza dubbio le manovre basilari per un corretto inquadramento del paziente con epifora¹², ma grazie al supporto tecnologico e strumentale di cui ci occuperemo nelle prossime puntate, la diagnosi potrà affinarsi ulteriormente anche per consentire al chirurgo una miglior informazione del paziente sulla patologia di cui è affetto e pianificare una chirurgia più idonea al caso in esame. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Steindler P. Il sistema lacrimale. Fabiano Editore, Canelli (AT), 2000.
2. Bauchiero L, Vadalà G, Belli L, Zampaglione C, Ingvesback PK. Semeiotica del sistema lacrimale (Prima parte). Monografia S.O.I. "Indagini strumentali ed oftalmologia pratica - Fabiano Editore, Canelli (AT), 2008.
3. Nera J. Techniques in Ophthalmic Plastic Surgery. Saunders, Philadelphia, USA, 11th November 2009.
4. Munk PL, Lin TC, Morris CD. Epiphora: treatment by means of dacryocystoplasty with balloon dilation of the nasolacrimal drainage apparatus. Radiology 1990; 177:687-690.
5. Juri Mandi J, Ivki PK, Mandi K, Lein D, Juki T, Petrovi Jur Evi J. Quality of life and depression level in patients with watery eye. Psychiatr Danub; 2018 dec. 30 (4) :471-477.
6. Olver J. Colour atlas of lacrimal surgery. Elsevier limit. ed. 2002, Oxford UK.
7. Narayanan K1, Barnes EA. Epiphora with eyelid laxity. Orbit. 2005 Sep;24(3):201-3.
8. Liu D, Stasior OG. Lower eyelid laxity and ocular symptoms. Am J Ophthalmol. 1983 Apr 95 (4): 545-51.
9. Jones LT, Linn ML. The diagnosis of the causes of epiphora. Am J Ophthalmol 1969; 67:751.
10. Mantovani E. Diagnostica clinica del deflusso lacrimale. in Steindler P. Il sistema lacrimale, Fabiano editore, Canelli (AT) 2000, pag 141.
11. Sipkova Z, Obi EE, Olurin O, Mota PM, Vonica O, Pearson A. Comparison of a manometric tear duct irrigation test with dacryoscintigraphy in the investigation of epiphora. Orbit, 2020, 39: 1-5.
12. Nemet AY, The Etiology of Epiphora: A Multifactorial Issue. Semin Ophthalmol 2016; 31(3): 275-9.