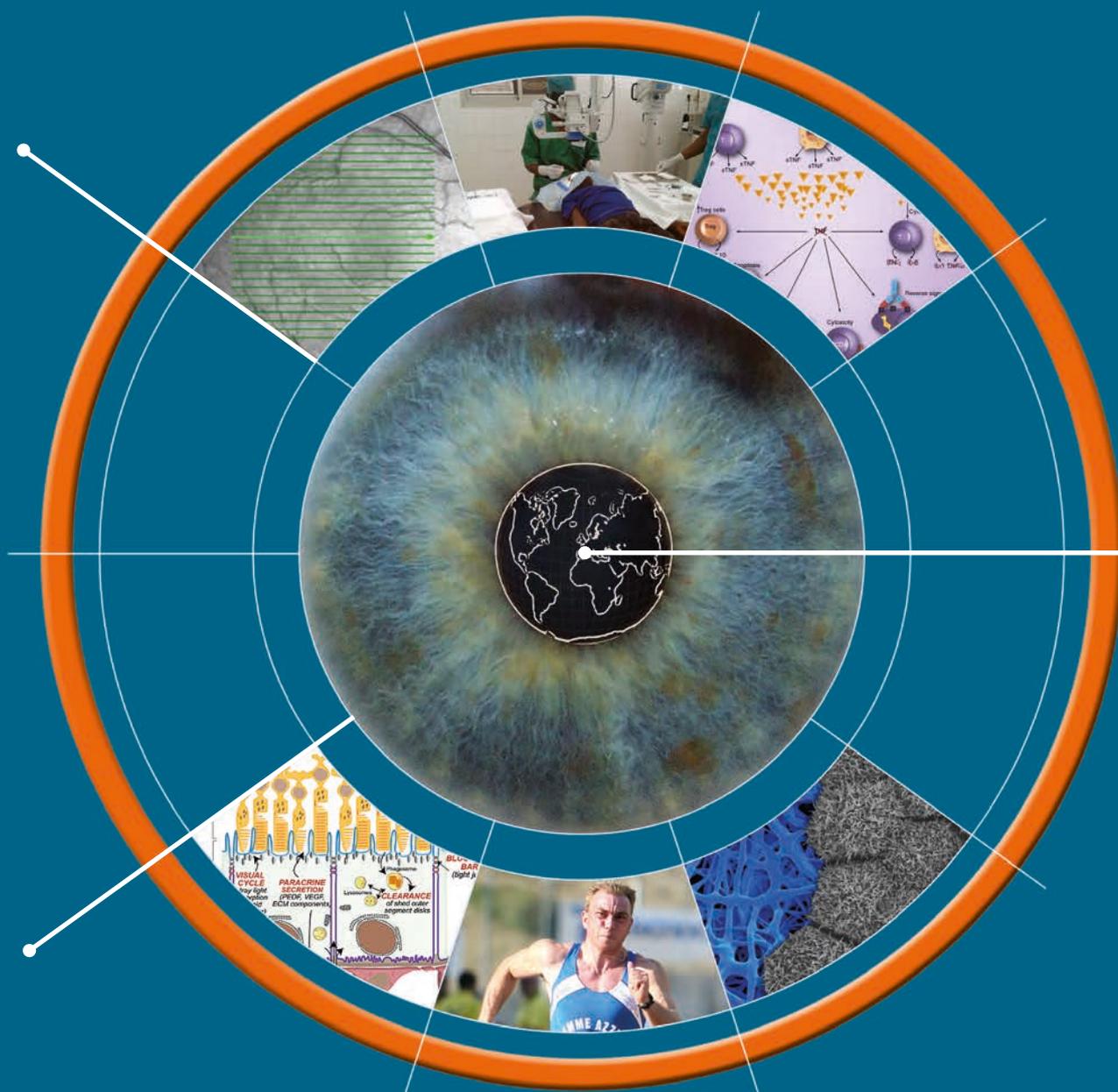


oftalmologia *domani*

Anno VIII - 2017

rivista semestrale di Oftalmologia

Rivista on line *EPR& AMD*
Imaging pediatrico *Farmaci biologici*
Farmaci orfani *Il Dr. Fremba*



s o m m a r i o

COSA TROVERETE IN QUESTO NUMERO P. 4

EDITORIALE P. 5

La rivista diventa totalmente digitale

di Costantino Bianchi

CORRISPONDENZA CON I LETTORI P. 7

CONSENSUS CONFERENCE P. 9

Foro retinico periferico gigante

di Amedeo Lucente

OF TALMOLOGIA PEDIATRICA P. 19

Imaging retinico in età pediatrica

di Alessia Contiero

EPITELIO PIGMENTATO RETINICO P. 27

EPR & AMD

di Amedeo Lucente

MORBO DI BEHÇET P. 37

Gli occhi di un campione: luci ed ombre - Francesco Scuderi

intervista a cura di Odile Correnti

FARMACI E DNA P. 39

Cosa sono i farmaci biologici?

di Odile Correnti, Elisabetta Battaglia, Maria Ilenia De Andres

ITALIA NEWS P. 43

Aggiornamento elenco farmaci orfani

QUI AFRICA P. 44

Buone notizie da un collega africano

di Paolo Angeletti

oftalmologiadomani

Anno VIII - 2017

Direttore

Scientifico:

Antonio Rapisarda

Fondatori:

Costantino Bianchi

Antonio Rapisarda

Comitato

Editoriale:

Romeo Altafini

Michele Figus

Daniela Lombardo

Amedeo Lucente

Tommaso Salgarello

Redazione

Scientifica:

Paolo Angeletti

Aldo Caporossi

Odile Correnti

Stefano Fichera

Emilia Gallo

oftalmologiadomani@jaka.it

**Progetto grafico
e impaginazione:**

Jaka
CONGRESSI

Jaka Congressi

Via della Balduina, 88

00136 Roma

www.jaka.it

Art

Simona Pelosi

s.pelosi@jaka.it

Cosa troverete in questo numero

Cari lettori, come prima cosa in questo numero troverete la sorpresa che abbiamo deciso di passare completamente alla versione on line della rivista, abbandonando la carta stampata. L'editoriale è tutto dedicato a questo nuovo passaggio della nostra rivista. Fateci sapere cose ne pensate.

Nella Posta dei lettori la nostra brava Odile Correnti ci richiama alla funzione basilare, primordiale del Medico, e cioè quella di prendersi cura non tanto e non solo della malattia quanto del paziente e del modo con cui la vive.

Segue una bella review dell'Imaging retinico in età pediatrica fatta da Alessia Contiero, che richiama i principali "punti di forza" degli strumenti di imaging nelle oftalmopatie pediatriche e auspica che nella progettazione degli strumenti di imaging si tenga anche conto del loro uso nei pazienti più piccoli.

Troverete poi il sempre più enciclopedico Amedeo Lucente, con la sua solita "lezione magistrale", questa volta su *EPR & AMD*. Amedeo è diventato un punto di riferimento molto ascoltato da tutti i nostri colleghi, che gli chiedono consigli e dritte quando devono acquistare uno strumento. Questo è un altro piccolo merito della nostra Rivista, che gli ha dato lo spazio che giustamente meritava. Ci sono altri giovani, e meno giovani, disposti a sacrificare notti e festività per rendere un servizio ai colleghi? La rivista è aperta e pronta ad ospitarli.

Odile Correnti ci propone poi una intervista con il grande velocista Francesco Scuderi, la cui carriera agonistica fu praticamente stroncata (ma non finita) da una grave forma di M. di Behçet. Come detto sopra, fa molto riflettere il vedere la malattia con gli occhi di chi ne è affetto.

Prendendo spunto dagli ottimi risultati terapeutici ottenuti al Garibaldi di Catania sulla malattia di questo campione, e avvalendosi della competente collaborazione di due reumatologhe di vaglia, Elisabetta Battaglia e Maria Ilenia De Andrei, Odile mette a fuoco uno strumento terapeutico relativamente nuovo e di grande efficacia, i farmaci biologici. Si tratta di molecole ottenute con la procedura del DNA ricombinante, che hanno come target una singola struttura e non

l'intero organismo (come per esempio fanno i corticosteroidi; a Roma direbbero: "Ndo cojo, cojo"). Il risultato è un decisivo aumento dell'efficacia e una drastica riduzione degli effetti collaterali indesiderati.

Mi è sembrato opportuno inserire subito di seguito un breve aggiornamento sull'elenco dei farmaci orfani, soprattutto per rilevare che nelle new entries troviamo l'Holoclar, vale a dire cellule epiteliali autologhe della cornea umana espanso in vitro. Si tratta di un importante risultato della ricerca condotta in Italia nel campo delle cellule staminali del gruppo di Pellegrini, Rama, Lambiase ed altri che al momento non ricordo, tradotto in farmaco dalla Dompé.

Il numero si chiude con alcune buone notizie provenienti da un collega Africano, il Dr. Camara Fremba, riportateci con il solito coinvolgente entusiasmo da Paolo Angeletti. Al quale non par vero che il Dr. Fremba sia una specie di dimostrazione vivente di quanto Paolo va da decenni predicando, e cioè che è meglio insegnare a pescare che regalare pesci. Il Dr. Fremba ha fatto tutta la gavetta, percorrendo la carriera chirurgica iniziata sotto la guida di Paolo ed ora è in grado di gestire splendidamente e con ottimi risultati la situazione locale, elargendo un servizio ineccepibile ad un numero elevatissimo di connazionali e anche a malati degli stati vicini. Questo con soddisfazione di tutti: pazienti, che non devono fare viaggi della speranza; medici, che non devono espatriare; e anche gli "istruttori" venuti da lontani Paesi, che hanno la soddisfazione di veder ingigantire la piantina da loro seminata.

E con questo il numero si chiude, sperando che anche nella nuova veste sia sempre apprezzato e seguito.



La rivista diventa totalmente digitale

Nell'ultimo numero del 2014, facevo appello allo spirito di collaborazione dei lettori perché utilizzassero sempre di più l'accesso alla rivista mediante Internet. Molto lentamente, ma con continuità, il numero degli accessi alla rivista on line è andato aumentando e attualmente gli accessi ad ogni numero si attestano sui 2000. Ci sembra quindi venuto il momento di dare l'addio al cartaceo e di passare alla "stampa virtuale". Nel già citato n. 3 del 2014 questo percorso era già stato preconizzato, ma per compiere il passo si era atteso che la maggior parte dei nostri colleghi si decidesse a cambiare le vecchie e buone abitudini. E adesso sembra che il momento sia finalmente arrivato.

Tenendo presente che ogni numero viene stampato in circa 7500 copie, di cui circa un migliaio sono spedite a non oculisti (dirigenti di industrie farmaceutiche, operatori sanitari di altre specialità, personalità politiche che si occupano di salute, ecc.), 2000 accessi potrebbero sembrare ancora pochi. In realtà, molti di coloro che ricevono il cartaceo non sono invogliati ad entrare nel sito della SIGLA, ove la rivista è ospitata, perché tanto quello che interessava loro lo hanno già letto. Non ricevendo più il cartaceo, il numero degli accessi dovrebbe salire a 3000-3500, e per una rivista come la nostra questo sarebbe già un bel traguardo. Tenendo anche conto che, dei 7500 numeri stampati, io non credo che alla fine tutti vengano letti.

Ovviamente, la decisione di "sopprimere" il cartaceo non è stata presa a cuor leggero ed è il risultato di una lunga serie di discussioni e considerazioni. Anzitutto, il cartaceo costa sempre di più, mentre gli introiti pubblicitari sono sempre di meno, e quindi il bilancio economico diventa fortemente passivo. In secondo luogo, i potenziali inserzionisti sono sempre meno attirati dall'ipotesi di fare contratti annuali, ma preferirebbero fare inserzioni "on demand", vale a dire fare pubblicità solo se e quando serve. In terzo luogo, il cartaceo soggiace ad una regola di stamperia che è detta "dei sedicesimi". Di primo acchito non sembra una cosa rilevante, ma in realtà una delle più grosse fatiche a cui bisogna sobbarcarsi è quella di far sì che testi e figure occupino esattamente un multiplo di 16. Vi assicuro che non è per niente cosa semplice: a volte bisogna pregare l'autore di tagliare impietosamente qualche concetto importante, mentre a quello dell'articolo precedente è richiesto di "allungare un poco il brodo" (o di mettere 1-2 figure in più).

Per complicare ancora di più le cose, è buona regola editoriale che tutti gli articoli stampati in una rivista a sedicesimi comincino nella pagina dispari (la pagina a destra del lettore), e di conseguenza tutti gli articoli dovrebbero finire nella pagina pari a sinistra. In qualche caso il problema si può rimediare, infilandoci una news o una locandina congressuale; ma è altro lavoro in più.

Tutti questi aspetti li avevo già esaminati nel citato n. 3 del 2014, e da allora poco è cambiato, se non che i costi sono un poco aumentati e le inserzioni molto ridotte. Pertanto, rimando chi è interessato a sviscerare il problema a rileggersi quanto esposto allora.

Ritengo invece utile soffermarmi qui su alcuni punti che non avevo trattato 2 anni fa e che mi sembrano invece interessanti, anche perché aggiungono "peso" a favore



di Costantino
Bianchi

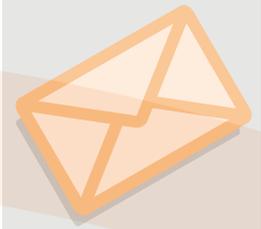
della nostra decisione.

Stando ai nostri informatici, infatti, quasi il 20% degli accessi alla rivista è fatto dall'estero. Questo comporta una serie di riflessioni. La prima, è che mentre una edizione on line non ha limiti territoriali, una edizione stampata ce li ha, eccome; se il costo di spedizione in Italia ha superato 0.5€ per copia, non oso immaginare cosa potrebbe venire a costare spedire la rivista in giro per il mondo. E poi, dove? Anni fa mi ci è voluto del bello e del buono per convincere in nostro "redattore africano" Angeletti che non avevamo la possibilità di mandare copie della rivista nell'Africa sub-Sahariana. E questo non perché le motivazioni portate avanti da Paolo fossero deboli, (tutt'altro!), ma solo perché non avevamo le possibilità economiche ed organizzative di farlo. La seconda è che, potenziando e dando peso alla edizione on line, probabilmente riusciremo ad "agganciare" un ancor maggior numero di lettori che non risiedono nel nostro Paese. Se facciamo mente locale al fatto che ormai molti oculisti si sono trasferiti all'estero, mi piacerebbe ipotizzare che la rivista possa far sì che questi nostri colleghi non recidano completamente il cordone ombelicale che li lega alla terra di origine, ma che in qualche modo tenga vivo il ricordo e la nostalgia per ciò che, loro malgrado, hanno lasciato. In terzo luogo, se veramente il nostro pubblico si allargasse al di fuori dei confini, si potrebbe pensare di realizzare l'altro progetto sostenuto a spada tratta da Angeletti, e cioè quello di fare una edizione in lingua inglese. Per quest'ultimo step, però, abbastanza oneroso economicamente, dobbiamo essere sicuri che ne valga la pena.

E a proposito di oneri economici. Un altro vantaggio della edizione on line sarà l'assenza di pubblicità. Questo per i lettori rappresenta molti vantaggi, il primo certamente il venir meno della noia di dover "skippare" le pagine con la pubblicità per trovare quelle con gli articoli scientifici. Il secondo, e non da poco, è che la rivista avrà una totale libertà e indipendenza di giudizio nei riguardi dell'industria del farmaco e degli strumenti. Sotto il mia direzione, non credo che sia mai successo che nelle pagine della rivista trasparisse un timore reverenziale o una qualche forma di preferenza per chi faceva inserzioni rispetto a chi non le faceva. Restano esclusi ovviamente i redazionali, che peraltro portavano ben chiaramente la paternità di chi li aveva commissionati. Una edizione on line, oltre a ridurre significativamente i costi di pubblicazione, consente di risolvere anche questo problema.

Un altro aspetto da tenere presente facendo l'edizione on line è quello della composizione degli accessi. Attualmente le sole Roma e Milano totalizzano più di un terzo degli accessi, mentre tutto il resto del Paese ha percentuali "da prefisso telefonico". Ebbene, anche se siamo perfettamente consci che il problema del "digital divide" esiste, eccome, perché gli accessi ad alta velocità alla rete sono limitati alle grosse aree urbane, speriamo che questo non sia di ostacolo alla fruizione della rivista e che il numero ridotto di accessi attuale sia dovuto più che altro ad una "pigrizia provinciale", per la quale le notizie si leggono sulla carta stampata e non si cercano in Internet. Oltretutto, considerando la facilità con cui i colleghi scrivono sui social network di categoria e, al contrario, la scarsa propensione che hanno a servirsi delle pagine della rubrica "Corrispondenza coi lettori", nutriamo buone speranze che il dialogo con loro diventi più costante e serrato.

Da ultimo, in cambio della piccola fatica che chiediamo ai nostri lettori di cambiare le loro inveterate abitudini, cercheremo di rendere l'accesso alla rivista il più facile e semplice possibile. Il primo passo, che stiamo già mettendo in pratica, è quello di aprire un sito esclusivamente dedicato alla rivista, in modo che i lettori non debbano fare la gimkana tra una società scientifica e un organizzatore di congressi. Sarà nostra premura dare il massimo di pubblicità all'indirizzo del nuovo sito.



Carissimo Costantino, Carissimi lettori,

questa volta mi è sembrato carino ed interessante presentare un articolo insolito, diverso dagli altri, in cui il vero protagonista "attivo e passivo" è il paziente, dedicando attenzione esclusivamente alle sue emozioni, al suo stato d'animo, ai suoi dolori e alle sue gioie, affinché questa esemplare esperienza possa farci riflettere.

Il paziente definisce "terribile" la malattia e tra tutti i sintomi il peggiore risulta essere la cecità: la vista è un bene troppo prezioso e talvolta ci accorgiamo del suo inestimabile valore solo quando è realmente compromessa.

Tutti noi oculisti conosciamo la patologia in questione, l'eziologia, la diagnosi, il decorso e le strategie terapeutiche; non presento foto cliniche ma piuttosto gli articoli giornalistici che sottolineano la gravità della malattia e il malessere del paziente, ridotto ad un "vegetale".

Proprio per questo, cogliamone spunto per fermarci a meditare sull'importanza della diagnosi precoce, sulla interdisciplinarietà di approccio terapeutico, sulla collaborazione multispecialistica e sulle "novità terapeutiche biologiche" ma ancor di più, come dice lo stesso Francesco, cerchiamo di mantenere "un atteggiamento tanto professionale quanto sensibilmente vicino alla condizione dei nostri pazienti per trasmettere loro sicurezza e serenità" e per ottenere risultati sempre più gratificanti per noi e per loro.

Odile Correnti

FIRENZE
22-23-24 febbraio 2018

Organizzato da:
Rita Mencucci



CONSIGLIO DIRETTIVO

PRESIDENTE: L. Fontana

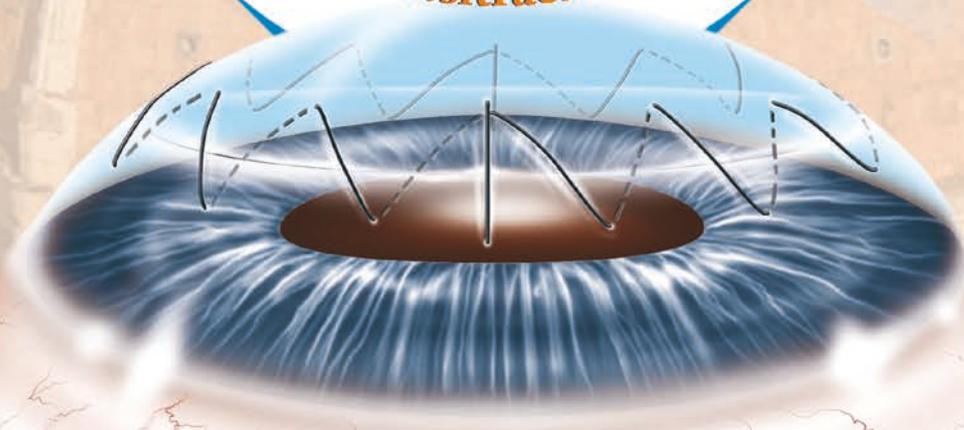
VICEPRESIDENTE: A. Caporossi

PRESIDENTI ONORARI:

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

SEGRETARIO: S. Fruscella

CONSIGLIERI: An. Balestrazzi,
M. Busin, R. Colabelli Gisoldi,
A. Franch, L. Mastropasqua,
R. Mencucci, D. Ponzin,
P. Rama



PALAZZO DEI CONGRESSI - Firenze

SEGRETERIA SCIENTIFICA:

D.ssa E. Favuzza, D.ssa O. Caporossi

Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi - Firenze
Clinica Oculistica

**EVENTO DEL PIANO FORMATIVO
PROVIDER STANDARD ECM 806:**

Jaka
CONGRESSI

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

Foro retinico periferico gigante: Consensus Conference

di Amedeo Lucente

Consensus Conference: Contributors

P. Arpa, T. Avitabile, C. Azzolini, F. Bandello, A. Berarducci e A. Laborante, M. Borgioli, F. Boscia, C. Carbonara, E. dell'Omo, R. di Lauro, C. Girkin, T. Micelli Ferrari, A. Montericcio, C. Panico, A. Pece, V. Petitti, P. Pintore e P. Patteri, G. Querques, V. Ramovecchi, A. Rapisarda, M. Rispoli, S. Rizzo, G. Scoria

Keywords e abbreviazioni:

Foro retinico

Consensus Conference

EBM Evidence-based medicine

EPR/RPE Epithelium Pigment Retina

PVD/DPV Posterior Vitreous Detachment

RRD Rhegmatogenous Retinal Detachment

AOO American Accademy of Ophthalmology

Introduzione

Il nostro comportamento terapeutico nei confronti delle lesioni retiniche periferiche non sicuramente regmatogene è molto cambiato negli ultimi anni. Gli studi epidemiologici e le evidenze cliniche hanno portato ad una rilevante riduzione del numero di trattamenti argon laser periferici, e ad una moderazione sull'energia applicata per singolo spot e complessiva.

Il caso in discussione è molto singolare. Non ho trovato descritto nella letteratura consultata fori retinici atrofici periferici di tali proporzioni.

Le grandi dimensioni 3 mm x 5 mm circa rendono, infatti, questo occasionale reperto oftalmoscopico del tutto insolito, e mi hanno spinto, dopo colloquio con il direttore di Oftalmologia Domani, Costantino Bianchi, recentemente scomparso, ad aprire questa Consensus Conference, coinvolgendo più colleghi di lunga e comprovata esperienza in diversi ambiti lavorativi.

Le risposte ricevute integralmente riportate hanno confermato l'appropriatezza clinica del dibattito aperto, e convalidato la fondatezza per i dubbi e le incertezze terapeutiche inizialmente manifestate.

Per Consensus Conference generalmente si intendono riunioni e dibattiti promossi per ricevere opinioni su

argomenti controversi in ambito scientifico, tecnologico o etico. Introdotte per la prima volta in Danimarca negli anni Ottanta dal Danish Board of Technology, Commissione Danese sulla Tecnologia, le Consensus Conference sono tuttora utilizzate con grande rispondenza e partecipazione della popolazione, che apprezza molto questa forma diretta di democrazia. Pur non avendo alcun potere formale, questo tipo di consultazioni godono ancor oggi di molta popolarità e grande autorevolezza tra le istituzioni.

Tutta la Redazione di Oftalmologia Domani è soddisfatta di poter iniziare questo nuovo percorso ancora poco esplorato, con la certezza che il colloquio e il dibattito su temi così controversi siano utili per allargare le conoscenze di tutti.

Descrizione e considerazioni sul caso clinico

Grande foro retinico periferico supero temporale in paziente giovane adulta di sesso femminile, senza anamnesi personale e familiare per altre patologie o di traumi, asintomatica, difetto rifrattivo $\leq 1D$ non rilevante, visus corretto 20/20, tono oculare 14 mmHg in ambo gli occhi. Il foro retinico, all'apparenza a tutto spessore per l'intera sua area, lievemente ovalare con diametri di 3 mm x 5 mm circa all'esame fotografico standard, presenta un bordo non sollevato, sclerotico, bianco-grigiastro, che non si discosta dal piano retinico dopo indentazione sclerale, senza apparenti trazioni vitreali con lente corneale a tre specchi (Fig.1). Con imaging ultra-widefield i dettagli iconografici sarebbero sicuramente migliori. Oltre agli interrogativi sulla sua possibile patogenesi, la decisione nell'immediato era se trattare o non trattare con argon laser. Dopo

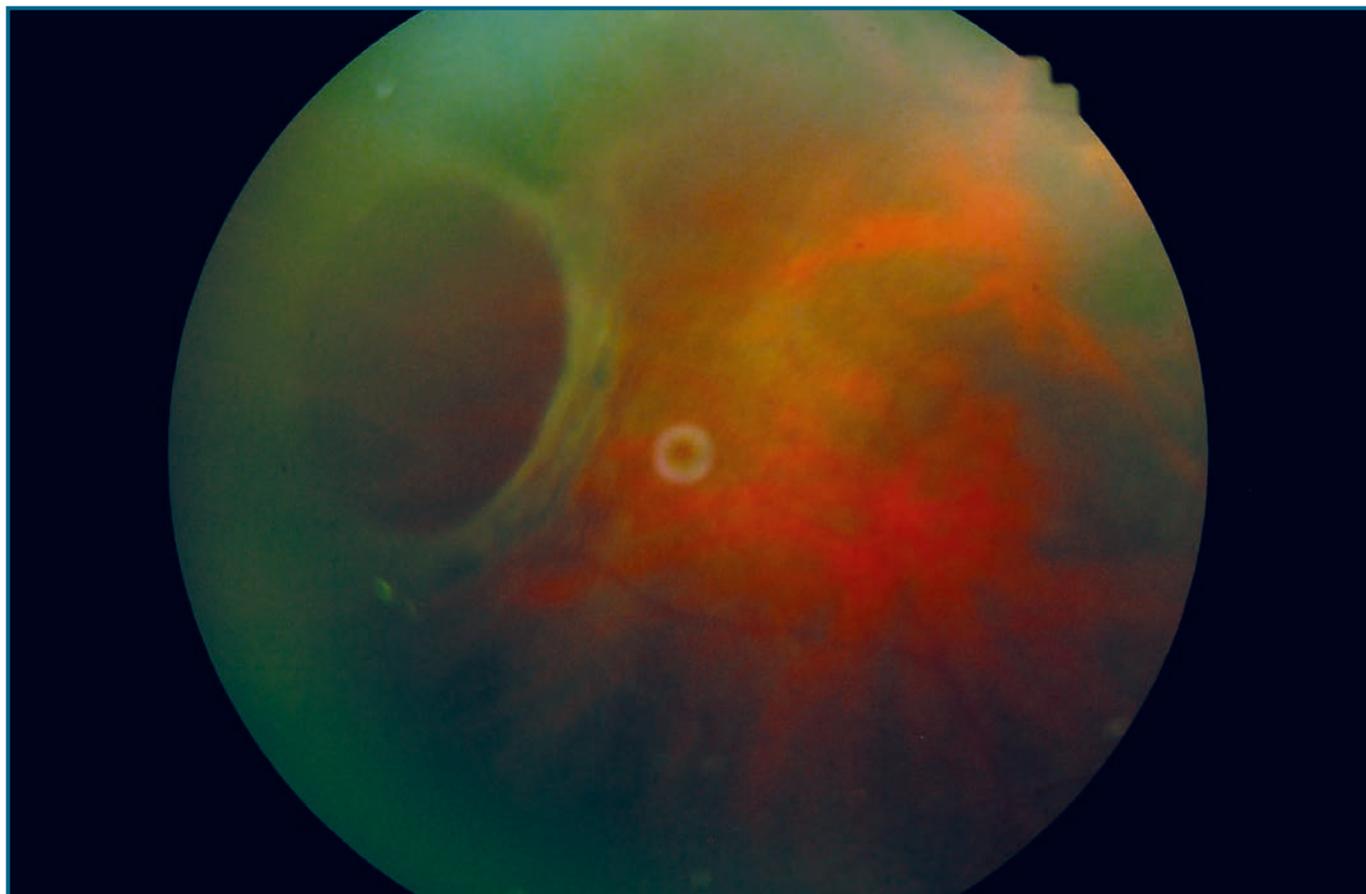


Figura 1

attenta valutazione ho deciso di non trattare e rivedere la paziente a distanza di 6 mesi, considerando che un trattamento intorno al foro, anche condotto in modo leggero, potrebbe essere in questa fase dannoso per i rapporti vitro-retinici. Il corpo vitreo è, infatti, completamente adeso, non fluido, con ialoide integra per quanto visibile.

Il trattamento argon laser prevederebbe per lo meno 400/600 spot. Considerando per semplificare il foro come circolare, con diametro medio di 4 mm, la lunghezza della sua circonferenza (diametro x 3,14) è $4 \text{ mm} \times 3,14 = \pm 12,56 \text{ mm} = \pm 12.560 \text{ micron}$. Scegliendo per esempio spot di 100 micron, il numero totale di spot è uguale a $12.560 : 100 = 125,6 \text{ spot}$ X $3/4$ file concentriche, il numero totale di spot supera 500. Se si considera che molti spot si sovrappongono, non arrivano a sbiancare efficacemente la retina e devono essere ripetuti, l'ammontare totale di energia diventerebbe veramente importante.

Bisogna inoltre considerare che l'energia degli spot a distanza dal margine atrofico/sclerotico potrebbero favorire la formazione di minime trazioni vitreali, con allargamento secondario del foro stesso. Il foro, in adiacenza della base del vitreo, permetterebbe un trattamento circolare per 360°. Qualora si decidesse di

intervenire tale modalità di barrage sarebbe, a mio parere, da preferire per non lasciare zone del bordo libere, e creare rapporti di forza vitreo-retinici differenziati lungo il perimetro della circonferenza. Un trattamento circonferenziale, lambendo la base vitreale potrebbe, d'altro canto, favorire la creazione nel tempo di tensioni vitreo-retiniche e fughe lacerative.

E' inoltre ben nota la correlazione temporale tra i trattamenti periferici argon laser, così frequenti, intensi e spesso inutili degli anni Ottanta e Novanta, e i rimaneggiamenti dell'EPR in macula. La paziente presenta un visus di 20/20, test di Amsler multicolore negativo e totale assenza di alterazioni maculari.

Il foro non ha altri segni di pericolo che la sua stessa presenza, non ha opercolo, condizione che conferma la sua origine non trazionale, conseguenza probabile di una meiotrofia/atresia congenita settoriale della retina periferica, contrapposto, per istologia e patogenesi, alla più comune ipertrofia dell'EPR.

E' sufficiente tale reperto occasionale per effettuare un trattamento argon laser? L'eventuale barrage laser con tre/quattro file di spot perché dovrebbe apportare maggiore stabilità al quadrante retinico se il foro non è regmatogeno? Il distacco di retina dovrebbe attuarsi per quali eventi fisiopatologici se finora non è avvenuto?

Per un successivo trauma, o per il futuro distacco del vitreo spontaneo o dopo intervento di cataratta? Per assicurare una stabilità più certa alla retina sarebbe necessario, come ultima ratio, un cerchiaggio sclerale con una minima indentazione sul foro stesso! Sarebbe tale estremo provvedimento un eccesso di prevenzione? Che cosa fare? Ho chiesto consiglio ad alcuni colleghi: la maggior parte sono del parere di intervenire. Le risposte ricevute non mi confortano, e rimango dell'idea che il solo controllo a distanza sia la migliore decisione terapeutica al momento per la paziente. A favore di un trattamento laser depongono sicuramente le sue grandi dimensioni non riscontrabili nella letteratura presa in considerazione, e la sua posizione nel quadrante supero-temporale, più a rischio. Tuttavia, allo stato attuale, i rischi di un trattamento laser mi sembrano maggiori dei possibili benefici. Eventualmente potrei richiamare la paziente per un consenso informato al non trattamento, ma non credo sia previsto e consentito dall'etica professionale. Cercherò, se possibile, di eseguire alcune scansioni OCT per accertare l'eventuale presenza dell'EPR, e chiedo l'apertura di una Consensus Conference, dopo suggerimento e conforto del compianto direttore Costantino Bianchi, all'epoca ancora in vita.

Apertura Consensus Conference

Cari Colleghi,

Invio alla Vostra cortese attenzione un caso di rottura retinica giunto di recente alla mia osservazione, che ha suscitato non poca perplessità nella scelta terapeutica e nell'interpretazione fisiopatogenetica. Ho sottoposto il caso a numerosi colleghi con vario livello di esperienza in patologia retinica, e ho avuto risposte che non sono state per me pienamente soddisfacenti. Avevo quindi intenzione di utilizzare la Rivista, di cui sono redattore, "Oftalmologia Domani", per cercare maggiori lumi. Il Direttore Costantino Bianchi pensa invece che sia più utile per tutti gli oculisti leggere il parere dei più reputati esperti oftalmologi pubblicandone le risposte. Par tale fine mi ha proposto l'apertura di una "Consensus Conference", inviando motivata richiesta.

L'obbiettivo è di aprire un approfondito e proficuo dibattito per tracciare, nei limiti del possibile, linee guida utilizzabili in casi così controversi. Sicuro che la Vostra sensibilità scientifica e comprovata competenza saranno stimolate da un caso all'apparenza così semplice nella diagnosi, ma altrettanto complesso per gli aspetti prognostico-terapeutici, sarei grato se mi inviaste il Vostro parere in merito (trattare o non trattare e, se sì, cosa è meglio fare), che sarà pubblicato nel prossimo numero di Oftalmologia Domani.

Con Stima

Amedeo Lucente

Risposte

Paolo Arpa, Monza

Gentile Dott. Lucente,

Credo che almeno un trattamento fotocoagulativo sia opportuno. A conferma di quanto dico, mi chiedo chi di noi avendo un regalo simile nel proprio occhio non si farebbe trattare?

Cordiali saluti

Paolo Arpa

Teresio Avitabile, Catania

Caro Amedeo,

Sono d'accordo con Paolo Arpa che se probabilmente lo avessi io per paura me lo farei trattare, ma la letteratura ed in particolare le linee guida della American Academy sono inequivocabili: foro e non lembo per di più asintomatico non va assolutamente trattato. Oggi poi anche noi in Italia con la nuova legge Gelli dobbiamo attenerci alle linee guida e se lo trattassimo e dovessimo avere eventi avversi quali pucker etc., saremmo indifendibili.

Cordiali saluti

Teresio

Claudio Azzolini, Varese

Caro Amedeo,

Le linee guida dell'AMA sconsigliano il trattamento fotocoagulativo, come detto da Teresio. L'alterazione retinica senza sintomatologia è probabilmente congenita e poco evolutiva come detto da Marco. Ma conta anche la nostra esperienza.

Finché il corpo vitreo non degenera, va tutto bene. E probabilmente (ma non ne siamo sicuri) la rottura o erosione retinica (non si vede bene) resterà chiusa anche dopo, visto il bordo biancastro e ben adeso della lesione. D'accordo a non intervenire a breve, se hai dubbi, ed a seguire il paziente in tempi ravvicinati. Ma nel tempo, appena avrai un dubbio, deciderai di fare una fotocoagulazione leggera e ben fatta non adiacente al bordo della lesione. Nel dubbio fra fare e non fare, io farei sì una fotocoagulazione retinica come suggerito da Paolo Arpa. Gli svantaggi di rare complicanze trattive dopo una fotocoagulazione laser ben fatta sono secondo me inferiori agli svantaggi di affrontare un distacco di retina anche iniziale in futuro.

Rimango invece perplesso sulla tua possibile richiesta alla paziente di un consenso informato al non trattamento. E' l'esperienza e giudizio del medico a decidere l'eventuale terapia in accordo con il paziente. Non possiamo coinvolgere troppo il paziente sulla scelta della non terapia. Il paziente difficilmente capirebbe,

chiederebbe ovviamente altri pareri e sarebbe confuso. E il nostro lavoro sarebbe ancora più complicato.

Grazie e un caro saluto

Claudio

Francesco Bandello, Milano

Non vedo elementi clinici che autorizzino a considerare l'approccio a questo foro atrofico di grandi dimensioni in modo diverso rispetto a quanto raccomandato in letteratura. In particolare: non ci sono sintomi, trazioni, familiarità, problemi nell'occhio controlaterale, etc. Appartengo ad una Scuola di laseristi convinti e, sicuramente, anni addietro non avrei avuto dubbi ed avrei eseguito anche io il mio bravo "barrage" (però con impatti da 500). Molta acqua è nel frattempo passata sotto i ponti e molta EBM ha contribuito a modificare i nostri approcci terapeutici. Sicuramente un follow-up stretto lo raccomanderei ed al primo accenno di sintomi o segni di distacco vitreale rivaluterei la mia scelta, ma al momento mi schiererei senza dubbio con quanti hanno consigliato un atteggiamento di attesa.

Francesco Bandello

Antonio Berarducci e Antonio Laborante, San Giovanni Rotondo

Caro Amedeo,

Qualora si trattasse di un foro retinico ci troveremmo d'accordo con chi ha consigliato di non trattarlo...è presumibilmente una situazione datata, asintomatica e già pigmentata, pertanto autosbaratasi. Ad ogni modo, dovendo fare diagnosi su una immagine che purtroppo ha dei limiti nella qualità (quindi nella percezione dei dettagli) e nella bidimensionalità, ci chiediamo se invece non possa trattarsi di una retinoschisi con rottura gigante di uno dei foglietti, che in questo caso sarebbe presumibilmente quello esterno (anche se, senza la percezione della profondità e dei dettagli, è davvero difficile dirlo con assoluta certezza). Si vede bene che ai bordi della rottura la retina è un pochetto arrotolata su se stessa, come un lenzuolo ai piedi del materasso. Come giustificare invece il bordo pigmentato?...potrebbe essere un esito legato ad un distacco su schisi (schisis detachment), che magari stava per svilupparsi in passato e che poi, per i caratteri di cronicità, si è autosbarato. Qualora si verifici un distacco nelle schisi bisogna ricordare che è necessaria una rottura sia nel foglietto esterno che in quello interno in modo da avere una connessione diretta tra la cavità vitreale e lo spazio sottoretinico. Qualora si trattasse di questo ci troveremmo di fronte ad una situazione pertanto non particolarmente inusuale per la quale in realtà non c'è molto da fare (tanto più con una paziente asintomatica

e con visus di 10/10). Quello che le consiglieremmo sarebbe una semplice osservazione nel tempo per valutare eventuali segni di progressione, che magari andrebbero documentati con una foto fundus (per esempio presenza di tide mark, eventuale presenza ed estensione di fluido sottoretinico, etc.). Forse un OCT su quell'area sarebbe in grado di dare qualche informazione in più sulle componenti anatomiche di quella porzione di retina...talvolta i foglietti nelle schisi sono talmente sottili che non è facile identificarle oftalmoscopicamente, specie se si tratta di lesioni datate o croniche.

Speriamo di aver in qualche modo contribuito a dare spunto ad ulteriori considerazioni e consigli.

Inviemo cordiali saluti.

Antonio Berarducci e Antonio Laborante

Grazie a presto. Ciao.

Antonio

Marco Borgioli, Macerata-Firenze

Gentilissimo dottor Lucente,

Ho preso in considerazione il caso clinico che ha sottoposto alla mia osservazione. L'esame oftalmoscopico mostra un grosso foro atrofico in area supero-temporale, probabile esito di un'alterazione retinica congenita. La paziente, da quanto ho capito, non ha lamentato alcuna sintomatologia, si tratterebbe, quindi, di un reperto occasionale in corso di una visita oculistica di "routine". Facendo riferimento alla letteratura, i fori atrofici asintomatici presentano una progressività molto bassa per distacco di retina (0-0,8%). Tali pazienti non necessitano, quindi, di un trattamento fotocoagulativo laser. Secondo le opzioni terapeutiche dell'AAO (2003), il trattamento nei casi di fori atrofici asintomatici è raramente raccomandato. Consigliabile l'osservazione della paziente nel tempo (ogni 6 mesi - 1 anno). Penso che il trattamento fotocoagulativo o altro possa essere preso in considerazione in seguito a modificazioni della situazione retinica e/o ad eventuale DPV.

Cordiali saluti,

Prof. Marco Borgioli

Francesco Boscia, Sassari

Gentile Dott. Lucente,

Credo che un trattamento fotocoagulativo sia opportuno e necessario. La ragione è che se attualmente il foro potrebbe sembrare innocuo, nel momento in cui si svilupperà un distacco di vitreo, mancando il tamponamento offerto dal vitreo stesso, potrebbe facilmente generarsi un distacco di retina.

Non ritengo invece necessario il cerchiaggio in assenza di una componente trazionale. Concordo con il dr Arpa sul fatto che anche io mi farei trattare allo stesso

modo se avessi la sfortuna di avere un problema simile.

Cordiali saluti

Francesco Boscia

Claudio Carbonara, Roma

Caro Amedeo,

Ho guardato e letto il tutto. Forse con una foto più dettagliata potrei ripensarci ma io, se fosse il mio occhio, mi farei fare un cerchiaggio e piombaggio, se un piombaggio da solo non fosse sufficiente. Sicuramente, non avendo un chirurgo di riferimento a portata di mano, aspetterei come te 6 mesi per rivalutare la situazione e, comunque, non la toccherei con il laser.

Un saluto,

Claudio

Ermanno dell'Omo, Campobasso

Caro Amedeo,

Il foro sembra essere presente da tempo considerando che i bordi sono pigmentati. La paziente è asintomatica e non sono presenti trazioni, aspetti che, unitamente alla presumibile non recente insorgenza del foro, potrebbero indurre ad optare per una semplice osservazione della lesione nel tempo. D'altro canto le dimensioni del foro e la modificazione che si verificherà inevitabilmente nei prossimi anni nei rapporti tra retina e vitreo, mi spingono a consigliare un trattamento, limitato tuttavia alla regione del foro, non esteso su 360°. Prima di procedere, sarebbe comunque interessante eseguire, se tecnicamente possibile, una scansione OCT della lesione, soprattutto al fine di inquadrarla meglio da un punto di vista morfologico e patogenetico.

Un caro saluto,

Ermanno

Raffaello di Lauro, Napoli

Caro Amedeo,

Anche se la letteratura internazionale non raccomanda il trattamento dei fori retinici asintomatici, io, per le dimensioni del foro, opterei senza dubbio per un "barrage" laser.

Cordialmente

Raffaello

Christopher Girkin, Birmingham Alabama US

It is probably retinoschisis that has evolved into a full thickness break, it's unclear how posterior the fluid goes, but this should be treated almost certainly.

It would ideally be best if the person was examined by a retinal specialist.

Kindest regards

Christopher Girkin

Tommaso Micelli Ferrari, Acquaviva delle Fonti

Caro Amedeo,

Ho osservato le immagini e si osserva accanto al bordo del foro la presenza di una linea di auto sbarramento; ritengo quindi non necessario alcun trattamento se non uno stretto monitoraggio iniziale con allungamento dei controlli nel tempo. Patogeneticamente è una patologia degli strati retinici interni (evoluzione di bolla di schisi? Evoluzione di alterazione postnatale tipo lesione emorragica da parto-forcipe-? Ma non una classica lesione regmatogena che si associa con una alterazione vitreale contigua, che mi dici non esserci). Il trattamento laser potrebbe, riscaldando il vitreo, attivarlo, quindi non lo consiglierai.

Un abbraccio

Tommaso

Alberto Montericchio, Trapani

Ciao, Sicuramente il foro è lì da diverso tempo. Nella mia esperienza non mi sono MAI pentito di trattare un foro retinico oltretutto di queste dimensioni. Io fare un bel barrage e mi metterei al sicuro.

Alberto Montericchio

Direttore Clinica Oftalmica "Casa Verde" Trapani

Claudio Panico, Torino

Caro Amedeo,

Sposo incondizionatamente le tue tesi, argomentate perfettamente, di non trattare il foro. La letteratura è abbastanza concorde sul fatto che un foro atrofico asintomatico non sia regmatogeno e quindi non vada trattato. Siamo tutti figli degli anni Ottanta e di quei trattamenti eroici. Un'osservazione semestrale sarà sufficiente, avvertendo il paziente di presentarsi in caso diventasse sintomatico, ma le probabilità di progressione del foro saranno esigue.

Un saluto a te e a tutti i colleghi che leggeranno in copia.

Claudio Panico

Alfredo Pece, Milano

Caro Amedeo,

Il caso da te descritto appare interessante e come abbiamo visto le opinioni su come debba essere gestito sono piuttosto discordi.

il foro retinico del caso descritto, molto ampio, appare sulla carta come un foro tendenzialmente atrofico, in paziente giovane e asintomatico, senza alterazioni nell'occhio controlaterale. non vengono descritti traumi o fattori patogenetici rilevanti. Personalmente ritengo che:

E' vero che in letteratura viene segnalato che un foro

atrofico non debba essere trattato, ma esistono variabili difficili da valutare. Siamo assolutamente sicuri che sia un foro atrofico e che non ci siano trazioni sul lembo? Inoltre esistono fori che comunque hanno una evoluzione come progressione. La sede del foro è superiore e pertanto più a rischio. La differenza inoltre la fa la dimensione che appare molto ampia. Non si tratta di un piccolo foro atrofico ma di un ampio foro con bordi leggermente eversi in una sede tendenzialmente più a rischio. Personalmente farei un trattamento laser che mi dà una maggiore tranquillità. Il rischio non è tanto nell'accelerare la progressione del foro quanto di una retrazione dell'interfaccia maculare. Pertanto è opportuno valutare biomicroscopicamente la distanza dalla macula per prendere una decisione. in caso di foro comunque periferico e pertanto con ampi margini di sicurezza, è sufficiente eseguire un barrage di due file a 300 micron a bassa potenza e poi ricontrollare la cicatrizzazione a distanza di tempo.

Ovviamente è necessario discutere con il paziente le problematiche del fare o non fare un trattamento e le alternative possibili.

Cari saluti
Alfredo

Vincenzo Petitti, Roma

Caro Amedeo,

Io aspetterei e controllerei la paziente ogni tre mesi, peraltro è un reperto occasionale senza disturbi soggettivi: perché stuzzicare in cane che dorme?

Un abbraccio.

Vincenzo

Pierangelo Pintore e Pierpaolo Patteri (Chirurghi del segmento anteriore), Alghero

Carissimo Amedeo,

Nella routine preoperatoria della cataratta, oltre ad effettuare l'esame OCT, controlliamo sempre e in modo rigoroso la periferia retinica. Per questo capita spesso di imbattersi in lesioni di vario tipo: alcune di esse, come nel caso in questione, alimentano forti dubbi sulla necessità di effettuare trattamenti profilattici nei confronti del distacco di retina. Le nostre decisioni maturano attraverso criteri di analisi che interessano fondamentalmente:

1) Aspetto, morfologia e classificazione della lesione.

Una volta etichettata l'alterazione retinica, oltre che alla nostra esperienza, ci affidiamo all'analisi del caso attraverso la letteratura. Nel caso in esame osserviamo elementi che si collocano a cavallo fra il foro retinico atrofico e l'erosione retinica. Depongono per il foro atrofico la soluzione di continuo a tutto spessore, la

morfologia circolare, la presenza di bordo regolare de-gradante e non accompagnato da fenomeni trazionali vitreali e, infine, l'assenza di lembo o opercolo; per contro di norma il foro atrofico ha dimensioni più contenute, spesso non è isolato e si accompagna ad aree di degenerazione a palizzata.

Depongono per l'erosione retinica, che istologicamente rappresenta una rarefazione tissutale, la forma tondeggiante e le dimensioni ampie, con diametro maggiore parallelo all'equatore e, infine, il decorso dei vasi che appaiono normali per calibro e colore; per contro non sono presenti le tipiche alterazioni del vitreo che sovrasta le erosioni retiniche, né corpi mobili e/o ciuffi biancastri simili a quelli che corredano le lesioni a palizzata.

2) Modalità di esordio e sintomatologia associata.

Sia l'esordio che il comportamento, del tutto asintomatici, rafforzano la convinzione che un atteggiamento di tipo osservazionale è forse più adeguato e senz'altro più giustificabile e comprensibile, soprattutto se rapportato alle possibili complicanze di ogni trattamento.

3) Evoluzione nel tempo.

In assenza di caratteri evolutivi ben documentati noi ci asteniamo dall'intervenire e, in accordo e con il consenso (informato) del paziente, attiviamo una particolare vigilanza con controlli clinici frequenti e ben calendarizzati.

4) Valutazione dei rischi e dei benefici di un eventuale trattamento.

Un eventuale trattamento profilattico del caso in esame comporta comunque dei rischi. A nostro avviso il trattamento fotocoagulativo, seppur effettuato correttamente e con impatti tali da non superare sbiancamenti di Grado 2, può dare luogo ad un incremento delle dimensioni del foro retinico attraverso un meccanismo di trazione vitreale generato dalla fotocoagulazione Argon laser.

Anche l'apposizione di un cerchiaggio non ci convince e apparirebbe, al paziente asintomatico, non molto comprensibile. In conclusione, pur riconoscendo che il caso è di particolare complessità e per questo potrebbe suscitare molte perplessità e indurre comportamenti differenti fra gli Oftalmologi, a noi pare che presenti, per le caratteristiche del foro e per la storia clinica della paziente (occhio fatico senza chirurgia della cataratta imminente, emmetrope, con occhio adelfo sano ecc.), un rischio molto contenuto di evoluzione verso il distacco di retina.

Per tale motivo, per convinzione personale ma anche in linea con quanto riportato in letteratura, non effettuiamo alcun trattamento sulla lesione.

Un affettuoso abbraccio
Pierangelo e Pierpaolo

Giuseppe Querques, Milano

Caro Amedeo,

Sono d'accordo con il Prof Bandello sulla possibile inadeguatezza del trattamento laser stando alle guidelines dell'AAO ed alla EBM. Inoltre, dalle foto il foro sembrerebbe pigmentato (oltre ad atrofico) quindi a basso rischio di progressione. Non posso negare che, come sottolineato dagli altri colleghi da te interpellati, se fosse il mio occhio forse preferirei ricevere il trattamento laser (sicuramente non chirurgico che trovo assolutamente inadeguato per tale lesione) - come sempre, in queste cose, al di là dell'EBM, c'è il buonsenso e il nostro background clinico e, probabilmente, dopo aver discusso rischi e benefici con il paziente, si dovrebbe raggiungere la giusta decisione clinica.

Grazie per averci coinvolto in questa stimolante discussione.

A presto

Giuseppe

Vincenzo Ramovecchi, Macerata

Caro Amedeo,

A mio modesto avviso il foro retinico, ancorché di grandi dimensioni, non andrebbe trattato per una serie di motivi che spiego di seguito. In primo luogo per la natura stessa del foro retinico che per definizione è privo di trazioni vitreoretiche, necessarie per generare un distacco di retina. In secondo luogo per l'età del foro, non recente e con bordo pigmentato e quindi in pratica autosbarato. In terzo luogo per l'assenza di sintomatologia soggettiva ed alla presenza di un gel vitreale compatto ed adeso al piano retinico. In quarto luogo per il rischio di indurre con il trattamento laser delle complicanze non trascurabili come il distacco vitreale con le sue sequele e lo sviluppo di membrane epiretiche che richiederebbero a loro volta una chirurgia vitreoretinica. Quindi seguendo il principio "primum non nocere" eviterei il trattamento laser e consiglieri solo una osservazione periodica, raccomandando alla paziente un controllo sollecito in caso di insorgenza di fotopsie o miodesopsie e consigliando di mantenere una buona idratazione del suo organismo nel periodo estivo. Grato della stima.

Cari saluti

Vincenzo

Antonello Rapisarda, Catania

Ciao Amedeo,

Concordo in linea generale con quanto da te detto e fatto. Monitorerei la paziente programmando però dei controlli più frequenti (trimestrali) ed alla prima avvisaglia di cambiamento (modifica del margine del foro)

seguirei il consiglio di Paolo (trattamento laser su più file) ma a bassa intensità.

Cari saluti

Antonello

Marco Rispoli, Roma

Caro Amedeo,

Come suggerito da altri illustri colleghi, da un punto di vista medico legale non sarebbe possibile eseguire una fotocoagulazione laser (vedi linee guida AAO e legge Gelli), fermo restando che, se avessi io quel tipo di lesione, non ci penserei due volte a farmi trattare da un vitreo chirurgo per una soluzione definitiva. Ritengo che un controllo trimestrale con documentazione iconografica possa essere il metodo più corretto per seguire il caso, con opzione di trattamento solo in caso di evolutività.

Un abbraccio

Marco

Stanislao Rizzo, Firenze

Siamo concordi nell'eseguire un trattamento fotocoagulativo laser circonfenzialmente al foro retinico, dopo adeguata informazione della paziente riguardo i rischi/benefici. Seppur asintomatico, il foro è di grandi dimensioni e localizzato superiormente, perciò riteniamo che la paziente vada adeguatamente informata che la possibilità di un distacco retinico, seppur rara, giustifica il trattamento laser.

S. Rizzo

Giovanni Scorcìa, Catanzaro

Caro Amedeo,

Credo che essendo datato non vi siano trazioni vitreali. Tale situazione suggerirebbe un barrage da effettuare eventualmente in due tempi per ridurre al minimo reazioni da laser. Tenendo presente che la paziente conosce il problema nel caso avesse un distacco, potrebbe accusare il medico di noncuranza.

G. Scorcìa

Chiusura Consensus Conference, Conclusioni e Considerazioni

Il caso presentato e descritto con i relativi riferimenti che troverete nella trattazione non ha precedenti nella letteratura da me consultata.

La modalità della discussione messa in essere, su proposta del dottor Costantino Bianchi recentemente scomparso, che con dolore e immenso affetto tutta la Redazione di Oftalmologia Domani ricorda, Antonello Rapisarda e io in particolare, è anch'essa un unicum nel panorama dell'Oftalmologia Italiana. Dalla letteratura

citata fori retinici periferici di queste dimensioni non sono stati descritti. I diametri trasversali del foro sono tanto rilevanti da caratterizzarlo come gigante, similmente alle rotture retiniche ($\sim e/o \geq 90^\circ$).

Le sue dimensioni pongono il foro retinico descritto ai limiti e/o fuori dalle guidelines e EBM, Evidencebased medicine, e confermano l'opportunità di questa Consensus Conference. Anche sulla patogenesi c'è incertezza come si evince dalle risposte ricevute. Tutto sembra quindi far appello al senso clinico, al nostro background culturale e all'esperienza maturata. L'aspetto prognostico mai come in questo caso influenza e non poco le nostre decisioni, così come le perfette condizioni della paziente, sempre al centro delle nostre preoccupazioni.

Per concludere, credo che la strada intrapresa del confronto tempestivo multimediale che Oftalmologia Domani in veste di portale di teleoftalmologia può offrire on line al servizio di tutti, possa essere un'efficace risposta in casi così difficili e di raro riscontro, un confronto oltremodo utile per il paziente e per la nostra crescita culturale. La formula della Consensus Conference può rappresentare un nuovo mezzo anche in campo medico-legale, eventualmente da ratificare e gestire in sede SOI, con positivi e non trascurabili risvolti, che il nostro compianto Direttore Costantino Bianchi sicuramente avrebbe perorato e, con forza, portato avanti.

Background sulla profilassi del distacco di retina

Incidenza e prevalenza

Il distacco di retina regmatogeno Rhegmatogenous Retinal Detachment RRD è il più comune tra i distacchi di retina. Si verifica, com'è noto, se il fluido vitreale trova un varco a tutto spessore nella retina neurosensoriale per accedere nello spazio subretinico con conseguente separazione dell'EPR [1]. Può avvenire in ogni età con un picco di prevalenza nella popolazione tra 60 e 70 anni, indifferentemente per sesso e razza[2-4]. Studi osservazionali negli USA, Europa e Nuova Zelanda hanno rivelato in soggetti fuchici una frequenza per anno tra 6 a 18/10000, con una media di 1/10000 [5-8].

Eziologia e fattori di rischio

- *David Steel e Scott Fraser* in una completa Review con riferimento a Medline, Embase, The Cochrane Library, e agli altri più importanti database, includendo 21 revisioni sistemiche presenti in letteratura che rientrano nei criteri fissati dal loro studio continuato fino al

giugno 2010, hanno discusso lungamente sul distacco di retina regmatogeno RDD[9]. La maggior parte dei distacchi di retina (80-90%) sono associati ad una rottura retinica al momento del distacco posteriore del vitreo Posterior Vitreous Detachment PVD che, come il distacco di retina, è più frequente dopo i 60/70 anni, correlazioni ampiamente documentate anche da Wilkinson et al.[10,11]. Le interruzioni retiniche che si formano in concomitanza del PVD nel 70% sono rotture o fori con opercolo fluttuante nel vitreo. Le interruzioni retiniche possono intervenire su aree retiniche istologicamente anomale come la degenerazione latticce[10,11]. La sintomatologia e i segni clinici del PVD, come fosfeni e miodesopsie, diventano ad alto rischio verso un RRD se associati a trazioni vitreo-retiniche e/o in presenza di PVD incompleto, arrivando al oltre il 50% di possibile distacco se le lesioni non sono individuate e tempestivamente trattate con argon laser[12]. Con PVD completo e senza trazioni il rischio verso un RRD diventa molto più basso.

- Il 7% - 8% degli adulti presentano aree di degenerazione retinica; solo una piccola percentuale di tali lesioni è la causa di un RRD, come accertato dagli esami autoptici[13-17].

- La dialisi retinica anche asintomatica, come riportato da numerosi studi, si ritiene abbia un elevato rischio verso la progressione al RRD, specialmente in seguito ad un trauma [18,19].

- Com'è noto dagli anni Settanta, in accordo ai molti studi pubblicati, in primo piano da CL. Schepens, il rischio di RRD è più elevato nei bulbi miopi, con un incremento di 10 volte in presenza di oltre tre diottrie [19-21].

- Secondo gli studi di *Davis et al.* degli anni Settanta e più recentemente di *Mario Stirpe*, l'occhio adelfo di persone con un RRD ha un rischio più elevato rispetto ai soggetti senza distacco; il 2% - 10% dei RRD sono infatti bilaterali [22-25].

- Dalla letteratura è anche evidente che la maggior parte dei RRD, tra 50% e 80-90%, si verifica su aree retiniche oftalmoscopicamente normali, e che la profilassi laser non riduce efficacemente il rischio e l'incidenza di RRD[26].

- Si è ampiamente accertato che sono maggiormente a rischio per RRD le persone con storia familiare per distacco retinico o condizioni come la sindrome di Stickler.

- *Bhagwandien AC et al.* su 4262 interventi di cataratta con facoemulsificazione hanno riscontrato una frequenza tra 0,5% e 0,6% di RRD, con aumento di 15-20 volte in presenza di rottura della capsula posteriore. Questi dati sono stati confermati e integrati anche da

Javitt JC et al.[27,38].

- Circa il 10% dei RRD è associato a traumi.

- Esistono altre condizioni che possono far aumentare il rischio di RRD con frequenza variabile, come l'uveite in particolare la retinite da citomegalovirus CMV, la retinoschisi, i fori maculari idiopatici in presenza di elevata miopia, ma raramente negli occhi emmetropici o ipermetropici[9].

- *Arnold Knapp* oftalmologo di New York nel novembre 1943 pubblicò su *Arch Ophthalmol* 5 casi di fori retinici periferici in pazienti tra 40 e 61 anni, con margini grigiastri nei quadranti superiori nasali e temporali, a volte con presenza di sintomatologia vitreale soggettiva. In questo suo lavoro, forse il primo in letteratura sui fori retinici atrofici periferici e sulla loro profilassi, discusse e intuì l'origine differente rispetto ai più noti e pericolosi fori maculari. Questi 5 pazienti nel follow-up non ebbero distacco di retina, nonostante alcuni di loro fossero afachici per pregresso intervento di cataratta intracapsulare. Tutti i fori avevano un diametro inferiore ad un disco papillare [28].

- *Haimann MH et al.* condussero un sondaggio del 1976 sulla popolazione dell'IOWA, e trovarono che l'incidenza annuale per 100.000 abitanti era: nontraumatic phakic (6.1), traumatic phakic (1.0), nontraumatic aphakic (4.9), e traumatic aphakic (0.4)[29].

- *Norman E. Byer*, facendo riferimento al fondamentale studio epidemiologico di Mark H Haimann et al. apparso nello stesso anno su *Arch Ophthalmol*[29], nel suo lavoro "The natural history of asymptomatic retinal breaks", di fondamentale importanza per la letteratura, pubblicato su *Ophthalmology* nel 1982, prese in considerazione 359 rotture retiniche asintomatiche in pazienti con occhi fahici, senza storia familiare e personale per distacco di retina, per un follow-up medio di 7.5 anni. Alla fine della sua osservazione non rilevò progressione verso RRD in nessuna delle rotture osservate [30,31].

- *Sasaki K et al.* nel 1998 su *Jpn J Ophthalmol* hanno calcolato l'incidenza e l'associazione tra RRD e degenerazioni periferiche nella popolazione residente di Kumamoto (1.840.000 abitanti). Riscontrarono 110 distacchi in pazienti con degenerazione retinica a lattice, 72 distacchi in pazienti con rotture retiniche trattive e 38 in pazienti con fori retinici atrofici. L'incidenza cumulativa di fori retinici atrofici e distacco di retina dopo i 40 anni era di 1,5%, mentre aumentava al 3.6% dopo gli 80 anni in presenza di rotture[32].

- *Neumann E. et al.* riferiscono che nelle rotture a ferro di cavallo (horseshoe) sintomatiche, anche se danno luogo a RRD con percentuali molto variabili dal 25% al 90%, [23, 34] è consigliato il trattamento laser

mentre, se prive di sintomi soggettivi, specie con DPV completo, la fotocoagulazione argon non è consigliata, ma è sufficiente un regolare controllo per il basso rischio[34].

- *Bloom SM e Brucker AJ* riferiscono che le rotture opercolate sintomatiche evolvono verso un RRD nel 5-15% dei casi [33].

Anche per queste lesioni si esegue un trattamento laser se sono presenti sintomi soggettivi e/o l'esame oftalmoscopico eseguito con lente a contatto a tre specchi evidenzia un sollevamento dei bordi che può essere confermato all'indentazione indiretta. In assenza di queste caratteristiche non si esegue il trattamento. Tale condotta terapeutica è stata confermata in altri studi da Byer et al. [35].

- *Norman E Bayer et al.* riportano che la degenerazione a palizzata con o senza fori è presente nel 6-8% della popolazione. Spesso nel contesto della lesione (1/3-1/5) sono presenti fori. Gli stessi autori su 276 pazienti con palizzata, con follow-up di 11 anni hanno rilevato un RRD in meno dell'1% dei casi. L'efficacia di un trattamento profilattico in occhi senza anamnesi per RRD è stato ritenuto di scarso valore. Gli autori suggeriscono solo uno stretto controllo periodico[35].

- *Norman E Byer et al.*, che molto hanno studiato e scritto sull'argomento, riferiscono che nei fori atrofici non è previsto il trattamento neanche in presenza di sintomatologia soggettiva, mentre è sempre previsto nella dialisi con o senza sintomi soggettivi, com'è stato riferito precedentemente e raccomandato dall'American Academy of Ophthalmology AAO [30,35,37].

- *Javitt JC et al.* pongono l'accento sull'importanza dell'integrità del vitreo e dei rapporti con la retina; trovarono che l'incidenza del rischio di RRD dopo capsulotomia Yag laser aumenta di 3.9 volte [36,38].

- *Ruwan A. Silva e Mark S. Blumenkranz* nel loro articolo del 2013 "Prophylaxis for Retinal Detachments" per AAO riguardo i fori atrofici (asymptomatic breaks), oggetto di questa Consensus Conference, infine così scrivono:

Asymptomatic Breaks

"One large category of retinal breaks is termed "asymptomatic" and includes mainly operculated and atrophic round holes. Since there is no vitreoretinal traction at the edge of these breaks, retinal detachments are unlikely to occur secondarily to them. Clinical data from large observational case series demonstrate the minimal risk of retinal detachment from these lesions. Additionally, there are no prospective or randomized trials evaluating prophylactic treatment of these lesions, thus no evidence supports any benefit of prophylactic therapy "[39]. ■

REFERENCES

1. Wilkinson CP, Rice TA. Michel's retinal detachment, 2nd ed. Mosby, St Louis, USA, 1997:29.
2. Rowe JA, Erie JC, Baratz KH, et al. Retinal detachment in Olmsted County, Minnesota, 1976 through 1995. *Ophthalmology* 1999;106:154–159.[PubMed].
3. Laatikainen L, Tolppanen EM, Harju H. Epidemiology of rhegmatogenous retinal detachment in a Finnish population. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1985;63:59–64.[PubMed].
4. Tornquist R, Stenkula S, Tornquist P. Retinal detachment. A study of a populationbased patient material in Sweden 1971–1981. I. Epidemiology. *Acta Ophthalmol(Copenh)* 1987;65:213–222.[PubMed].
5. Haimann MH, Burton TC, Brown CK. Epidemiology of retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1982;100:289–292.[PubMed].
6. Haut J, Massin M. Frequency of incidence of retina detachment in the French population. Percentage of bilateral detachment. *Arch Ophthalmol Rev Gen Ophthalmol* 1975;35:533–536. [In French][PubMed].
7. Wilkes SR, Beard CM, Kurland LT, et al. The incidence of retinal detachment in Rochester, Minnesota, 1970–1978. *Am J Ophthalmol* 1982;94:670–673.[PubMed].
8. Polkinghorne PJ, Craig JP. Northern New Zealand Rhegmatogenous Retinal Detachment Study: epidemiology and risk factors. *Clin Experiment Ophthalmol* 2004;32:159–163.[PubMed].
9. David Steel and Scott Fraser. Retinal detachment. Search date June 2010. *Clinical Evidence* 2010;11:710.
10. Wilkinson CP. Evidence-based analysis of prophylactic treatment of asymptomatic retinal breaks and lattice degeneration. *Ophthalmology* 2000;107:12–16.[PubMed].
11. Wilkinson CP, Rice TA. Michel's retinal detachment, 2nd ed. Mosby, St Louis, USA, 1997: 93.
12. Shea M, Davis MD, Kamel I. Retinal breaks without detachment, treated and untreated. *Mod Probl Ophthalmol* 1974;12:97–102.[PubMed].
13. Foos RY, Allen RA. Retinal tears and lesser lesions of the peripheral retina in autopsy eyes. *Am J Ophthalmol* 1967;64:643–655.[PubMed].
14. Byer NE. What happens to untreated asymptomatic retinal breaks, and are they affected by posterior vitreous detachment? *Ophthalmology* 1998;105:1045–1049.[PubMed].
15. Burton TC. The influence of refractive error and lattice degeneration on the incidence of retinal detachment. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1989;87:143–155.[PubMed].
16. Byer NE. Lattice degeneration of the retina. *Surv Ophthalmol* 1979;23:213–248. [PubMed].
17. Okun E. Gross and microscopic pathology in autopsy eyes. III. Retinal breaks without detachment. *Am J Ophthalmol* 1961;51:369–391.[PubMed].
18. Vote BJ, Casswell AG. Retinal dialysis: are we missing diagnostic opportunities? *Eye* 2004;18:709–713.[PubMed].
19. Ashrafzadeh MT, Schepens CL, Elzeneiny II, et al. Aphakic and phakic retinal detachment. I. Preoperative findings. *Arch Ophthalmol* 1973;89:476–483.[PubMed].
20. Eye Disease Case Control Study Group. Risk factors for idiopathic rhegmatogenous retinal detachment. *Am J Epidemiol* 1993;137:749–757.[PubMed].
21. Johnston PB. Traumatic retinal detachment. *Br J Ophthalmol* 1991;75:18–21.[PubMed].
22. Byer NE. Rethinking prophylactic treatment of retinal detachment. In: Stirpe M, ed. *Advances in vitreoretinal surgery. Acta Third International Congress on Vitreoretinal Surgery. Rome, 12–14 September 1991.* Ophthalmic Communications Society, New York, 1992: 399–411.
23. Davis MD. The natural history of retinal breaks without detachment. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1973;71:343–372.[PubMed].
24. Dralands L, Larminier F, Cornelis H, et al. Evolution of lesions of the retinal periphery in the fellow eye of a retinal detachment. *Bull Mem Soc Fr Ophthalmol* 1981;92:73–77. [In French][PubMed].
25. Hovland KR. Vitreous findings in fellow eyes of aphakic retinal detachment. *Am J Ophthalmol* 1978;86:350–353.[PubMed].
26. Wilkinson CP. Evidence-based analysis of prophylactic treatment of asymptomatic retinal breaks and lattice degeneration. *Ophthalmology* 2000;107:12–16.[PubMed].
27. Bhagwandien AC, Cheng YY, Wolfs RC, et al. Relationship between retinal detachment and biometry in 4262 cataractous eyes. *Ophthalmology* 2006;113:643–649.[PubMed].
28. Knapp A. Peripheral retinal holes without detachment. *Arch Ophthalmol*. 1943;30(5):585-590.
29. Mark H. Haimann, Thomas C. Burton, Carl K. Brown. Epidemiology of retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1982;100:289-292.
30. Byer NE. The natural history of asymptomatic retinal breaks. *Ophthalmology* 1982;89:1033-1039.
31. Byer NE. Natural history of posterior vitreous detachment with early-management as a premier line of defense against retinal detachment. *Ophthalmology* 1994;101:1503-1514.
32. Sasaki KI, Ideta H, Yonemoto J, Tanaka S, Hirose A, Oka C. Risk of retinal detachment in patients with lattice degeneration. *Jpn J Ophthalmol*. 1998 Jul-Aug;42(4):308-13.
33. Bloom SM, Brucker AJ. *Laser surgery of the posterior segment*. 2nd ed. Lippincott-Raven Philadelphia 1997, pp340-361
34. Neumann E, Hyams S. Conservative management of retinal breaks. A follow-up study of subsequent retinal detachment. *Br J Ophthalmol* 1972;56:482-486.
35. Byer NE. Long-term natural history of lattice degeneration of the retina. *Ophthalmology* 1989;96:1396-1402.
36. Javitt JC, Tielsch JM, Canner JK et al. National outcomes of cataract extraction: increased risk of retinal complications associated with Nd-YAG laser capsulotomy. *Am J Ophthalmol* 1991;112:373-380.
37. Preferred Practice Pattern. American Academy of Ophthalmology. Precursors of egmatogenous retinal detachment. 1994.
38. Javitt JC, Vital S, Canner JK et al. . National outcomes of cataract extraction: retinal detachment after inpatient surgery. *Ophthalmology* 1991;98:895-902.
39. Ruwan A. Silva, Mark S. Blumenkranz. Prophylaxis for Retinal Detachments. *American Accademy of Ophthalmology. OCT* 29, 2013 <https://www.aao.org/...laser.../prophylaxis-retinal-detachments>.

Imaging retinico in età pediatrica

di Alessia Contiero

Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari di Trento, Ospedale di Rovereto, Rovereto (TN)

1. Introduzione

Negli ultimi anni l'utilizzo delle tecniche di imaging retinico è andato progressivamente aumentando, anche perché supportato da notevoli progressi tecnologici che hanno permesso di aumentare la velocità di acquisizione e la qualità delle immagini visualizzate. Tuttora ci si avvale di strumentazioni che sono costruite per essere utilizzate su soggetti adulti; tuttavia bisogna rilevare che la non invasività delle scansioni OCT e la retinografia/autofluorescenza potrebbero essere eseguibili anche in soggetti in età pediatrica, al fine di ottenere informazioni utili alla definizione di eventuali patologie e/o alterazioni organiche presenti già nella prima decade di vita.

2. Età pediatrica e studi correlati

Quando si parla di età pediatrica ci si riferisce ad un range d'età che va da 0 a 14 anni.

Tuttavia con questa review si vuole mettere in evidenza l'importanza dell'imaging retinico in relazione alla prima decade di vita, al fine di effettuare uno studio complementare alle classiche valutazioni oculistiche e ortottiche e facilitare l'eventuale rilevazione di alterazioni retiniche o del nervo ottico, tali da poter stabilire la presenza di una ambliopia "organica", la quale si distingue dall'ambliopia "funzionale", in quanto quest'ultima è migliorabile con terapia occlusiva o penalizzante (1).

I limiti che attualmente possono rendere più difficoltosa l'esecuzione dell'esame OCT/autofluorescenza/retinografia sono riferiti alle dimensioni degli strumenti, al posizionamento del paziente su supporto mentoniera e poggia-fronte, alla compliance del paziente (principalmente problemi a mantenere la fissazione), alla presenza di scosse di nistagmo (2).

E' necessario sottolineare che le strumentazioni in uso possiedono un database di riferimento per la valutazione dello spessore RNFL peripapillare riferito solamente ad adulti.

Per i comuni OCT Spectral Domain si rilevano infatti i seguenti range d'età: RTVue 18-84; Cirrus 19-84; Spectralis 18-78 anni (3).

In Tabella 2.1 e 2.2 vengono riassunti i risultati di alcuni studi condotti riguardo lo spessore maculare e RNFL peripapillare medio in età pediatrica.

Dai dati precedentemente elencati, e come sostenuto anche dallo studio di Chung et al (16), non sembrano essere rilevabili particolari differenze tra i valori di spessore maculare centrale dell'adulto ed i valori dell'età pediatrica.

Lo stesso si può dire per gli spessori RNFL peripapillari, in particolare se riferiti alla razza caucasica. Una lieve differenza infatti si evidenzia se si comparano gli spessori RNFL tra soggetti in età pediatrica di etnia caucasica e soggetti di razza nera ed asiatica (che presentano spessori lievemente maggiori).

TABELLA 2.1. - SPESSORI MACULARI CENTRALI MEDI RILEVATI IN ALCUNI STUDI CONDOTTI NEGLI ANNI 2013 E 2015

ANNO	NUMERO DI OCCHI SANI ANALIZZATI	ETA' DI ANALISI	ETNIA	SPESSORE MACULARE CENTRALE MEDIO (μm)
2013	566	4-17	Caucasici	253.85 \pm 19.76 (4)
2013	166	5-15	Nord-americani (diverse etnie)	271.2 \pm 2.0 (5)
2015	168	4-18	Cinesi	274.9 \pm 50.3 (6)
2015	117	5-17	Indiani	243.26 \pm 22.136 (7)

TABELLA 2.2. - SPESSORI RNFL PERIPAPILLARI MEDI RILEVATI IN ALCUNI STUDI CONDOTTI TRA GLI ANNI 2009 E 2016

ANNO DI PUBBLICAZIONE DELLO STUDIO	NUMERO DI OCCHI SANI ANALIZZATI	ETA' DI ANALISI	ETNIA	SPESSORE RNFL MEDIO +/- SD (μ m)
2009	154	3-17	Nera	110.7 \pm 8.8 (8)
2009	109	3-17	Caucasica	105.9 \pm 10.2 (8)
2010	762	6	Caucasica	101.95 \pm 3.99 (9)
2010	155	6	Asiatica	105.45 \pm 14.57 (9)
2010	194	6-17	Cinese	113.3 \pm 10.3 (10)
2011	398	5-18	Cinese	112.36 \pm 9.21 (11)
2012	107	6-16	Turca	106.45 \pm 9.41 (12)
2014	240	5-17	Indiana	106.11 \pm 9.5 (13)
2015	156	5	Caucasica	103.92 (14)
2016	116	3-16	Caucasica (Svedese)	105 \pm 10.3 (15)

3. Caratteristiche tomografiche, retinografiche e autofluorescenza a luce blu

3.1. Ipoplasi foveale

Con tale termine si intende un'incompleta formazione del normale profilo morfologico foveale, con perdita della normale depressione, che può presentarsi in associazione a condizioni di albinismo, aniridia, acromatopsia congenita, nanofalmo, prematurità (Figura 3.1.1), retinopatia del prematuro (17). Sono state descritte inoltre forme isolate, non legate cioè a patologie e/o alterazioni particolari oculari. In questo ultimo caso il reperimento dell'ipoplasi potrebbe essere accompagnato dalla presenza di una ridotta acuità visiva e possibile presenza di scosse di nistagmo (18).

L'acuità visiva, in caso di ipoplasi maculare, può essere più o meno compromessa a seconda dello stato del profilo maculare: un profilo foveale poco profondo con mantenimento dello strato nucleare esterno e del

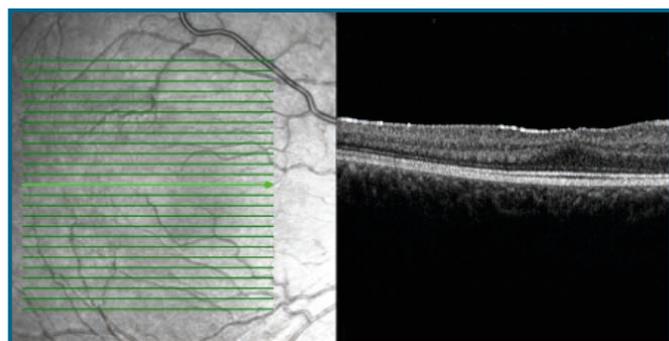


Figura 3.1.1 - Ipoplasi foveale in paziente nato prematuro

segmento esterno dei fotorecettori (OS) è caratterizzato generalmente da una buona acuità visiva; la mancanza totale della depressione foveale si associa a un visus medio di 3.4 decimi; la mancanza della depressione foveale e dello strato OS ad un'acuità di 2.5 decimi; la mancanza della depressione foveale, dello strato OS e dello strato nucleare esterno ad un'acuità visiva di 1.7 decimi (19).

3.2. Eredo-distrofie retiniche

Con il termine eredo-distrofie retiniche si intende un vasto gruppo di patologie a trasmissione ereditaria o sporadiche che interessano la periferia retinica e/o la zona centrale maculare.

Malattia di Stargardt

La malattia di Stargardt è la più frequente forma ereditaria di distrofia maculare (trasmissione autosomica dominante e recessiva), con una incidenza stimata di circa 1:10.000 individui. Essa insorge nelle prima-seconda decade di vita. Una forma più lieve della stessa malattia, definita "fundus flavimaculatus", si evidenzia ad un'età adulta, con progressione più lenta (20).

La malattia di Stargardt è caratterizzata da una progressiva atrofia bilaterale dell'epitelio pigmentato retinico (EPR) maculare, associata frequentemente alla comparsa di multiple macchie bianco-giallastre ("flecks") distribuite intorno alla macula. La malattia di Stargardt si manifesta con un progressivo calo del visus che si stabilizza intorno a valori compresi tra 1/10 e 4/10. La fluorangiografia può evidenziare il tipico segno della

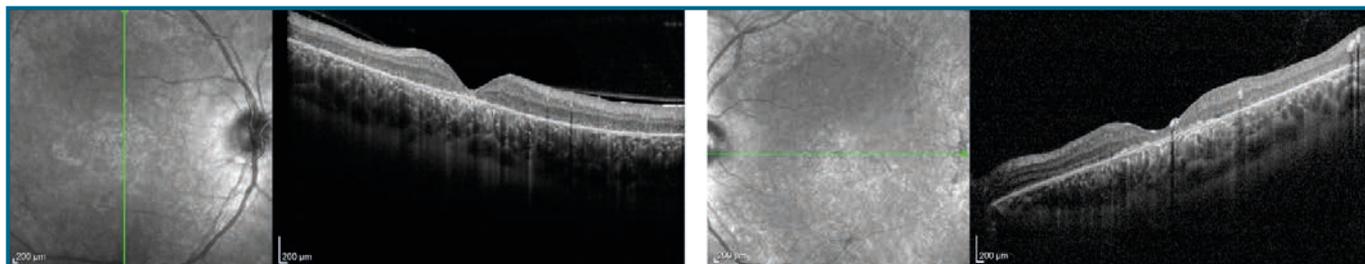


Figura 3.2.1 - OCT maculare occhio destro (a sinistra), e occhio sinistro (a destra)

“dark choroid” dovuto all’effetto schermo esercitato dalla presenza del materiale simil-lipofuscino disperso sul territorio retinico (21).

Nella foto in autofluorescenza a luce blu si evidenzia l’ipoautofluorescenza della zona maculare per la presenza dell’atrofia dell’EPR, mentre le flecks e il materiale di scarto simil-lipofuscino si presentano iperautofluorescenti.

All’OCT si evidenzia la riduzione dello strato nucleare esterno maculare, l’alterazione o la mancanza della giunzione IS-OS e l’atrofia dell’EPR con fenomeno di backscattering (Figura 3.2.1) (22). L’elettroretinogramma può risultare normale nelle prime fasi della malattia, per poi risultare alterato in particolare in modalità flicker, mentre lo studio del campo visivo evidenzia difetti assoluti centrali (21).

Malattia di Best

La malattia di Best (in alcuni vecchi trattati definita “Cisti vitelliforme della macula”) è una malattia autosomica dominante rara, a prevalenza ancora non definita. L’esordio può avvenire nell’infanzia, e comunque prima dei 30 anni. Essa è caratterizzata dall’accumulo, al di sotto della retina, di materiale lipofuscino, a livello maculare, con aspetto tipico a tuorlo d’uovo (vitellum, da cui trae origine la vecchia denominazione) (20).

La malattia di Best si manifesta inizialmente con alterazioni centrali dell’EPR accompagnate dalla manifestazione della lesione vitelliforme, iperautofluorescente nella foto ad autofluorescenza a luce blu. Un ulteriore sviluppo della lesione prevede un aspetto a “uova strapazzate” dove il contenuto vitelliforme perde di definizione e comincia a sfaldarsi, per poi sviluppare nell’aspetto a “pseudo-ipopion” dove il contenuto lipofuscino assume le caratteristiche di liquido con un livello di separazione orizzontale.

All’OCT si rileva diminuzione dello strato nucleare esterno in sede maculare che nelle fasi più avanzate si accompagna all’atrofia dell’epitelio pigmentato retinico, con conseguente cicatrice fibrotica e possibile

complicanza neovascolare. (23) La diagnosi è agevole nella fase vitelliforme, mentre in fase atrofica fondamentale è l’elettroculogramma (EOG) che risulta anormale, con un rapporto di Arden minore di 1,5 (21).

Amaurosi congenita di Leber

L’amaurosi congenita di Leber comprende un gruppo eterogeneo di distrofie retinico-coroideali. La trasmissione è autosomica recessiva, ma in minima parte può essere trasmessa anche con modalità autosomica dominante.

Essa è caratterizzata da cecità/severa ipovisione che si manifesta già alla nascita o entro il primo anno di vita, e nistagmo, già presente al secondo-terzo mese di vita. Spesso è presente il segno oculo-digitale di Franceschetti (continua pressione sulle palpebre superiori con le dita o le mani strette a pugno da parte del bambino) con possibile presenza di strabismo, cheratocorno, cataratta (20). Nell’amaurosi congenita di Leber l’elettroretinogramma (ERG) si presenta estinto o marcatamente ridotto per ambedue le componenti fotopica e scotopica.

Nelle fasi iniziali della patologia la retina può apparire normale, mentre solo più tardivamente possono essere presenti una varietà di alterazioni eterogenee tra le quali: dispersione di pigmento simil-retinite pigmentosa, presenza di depositi granulari di pigmento con retina a “sale e pepe”, macchie bianche simil-flecks, atrofia maculare e atrofia ottica (24).

Nella foto in autofluorescenza a luce blu si possono apprezzare i depositi di pigmento (ipoautofluorescenti) in particolare per la visualizzazione della retina “sale e pepe”, mentre all’OCT sono presenti alterazioni delle microstrutture retiniche più o meno significative (mantenimento della normale struttura morfologica retinica, diminuzione dello strato nucleare esterno, alterazioni alla giunzione IS-OS, alterazioni/atrofia dell’EPR) che sembrano incrementare con l’aumento dell’età (25).

Retinite pigmentosa

Con il termine retinite pigmentosa si intende un

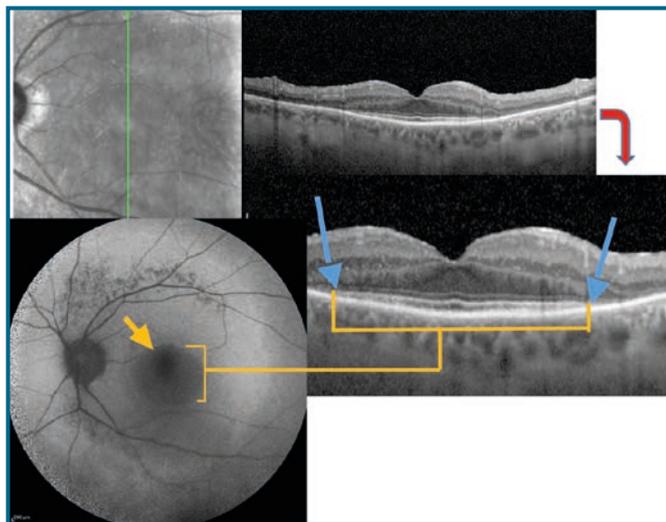


Figura 3.2.2 - Interruzione della giunzione IS-OS visibile all'OCT (freccie blu) in prossimità all'anello iperautofluorescente (freccia arancio) visibile nella foto in autofluorescenza a luce blu (in basso)

gruppo di malattie ereditarie (a trasmissione autosomica dominante, recessiva, X-linked) o presenti in forma sporadica, con insorgenza ad età variabile, caratterizzate dalla presenza di depositi di pigmento a livello del fondo oculare e dalla progressiva morte dei fotorecettori, a cui si accompagna spesso anche un'atrofia dell'epitelio pigmentato retinico (26).

Nella forma tipica di retinite pigmentosa (85% dei casi), definita rod-cone, la perdita della funzionalità dei bastoncelli precede quella dei coni e le manifestazioni tipiche sono caratterizzate da emeralopia, restringimento progressivo del campo visivo (fino a divenire "tubulare"), assottigliamento ed atrofia dell'epitelio pigmentato retinico in periferia o media-periferia retinica, tipica dispersione pigmentaria, alterazioni elettrofunkionali che evidenziano un coinvolgimento del sistema scotopico (21).

Nel 20-50% dei pazienti con retinite pigmentosa è possibile rilevare la presenza dell'edema maculare cistoide che determina calo dell'acuità visiva, discromatopsia, metamorfopsie (27).

All'OCT si evidenzia una riduzione dello strato nucleare esterno (ridotto spessore retinico periferico e mantenimento del normale spessore foveale nella retinite pigmentosa rod-cone che non ha ancora interessato la zona centrale retinica) e possibile riscontro di atrofia dell'EPR periferico.

All'autofluorescenza a luce blu è possibile rilevare la presenza di un anello iperautofluorescente, di grandezza variabile, che circonda la zona centrale retinica, o che circonda la zona perifoveale.

E' stato dimostrato che tale anello è in prossimità

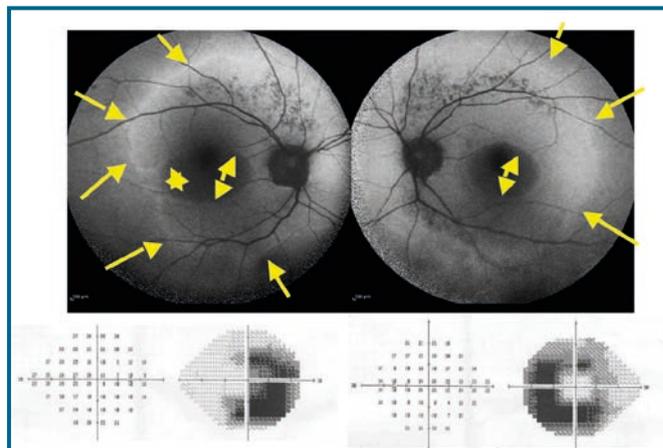


Foto 3.2.3 - Foto in autofluorescenza a luce blu occhio destro (a sinistra) e occhio sinistro (a destra) e rispettivo campo visivo in paziente con retinite pigmentosa rod-cone

dell'alterazione/mancanza della congiunzione tra gli strati esterni-interni dei fotorecettori (IS-OS), visibile all'OCT: allontanandosi dalla zona foveale infatti si nota una tendenza dello strato IS-OS a confondersi con l'EPR, fino a sparire e mancare del tutto (Figura 3.2.2). Inoltre l'alterazione/mancanza dello strato IS-OS corrisponde alla perdita funzionale della sensibilità retinica, con conseguente e congruente danno del campo visivo, dove il danno funzionale ricalca quello anatomico (Figura 3.2.3) (28).

Tra le forme atipiche di retinite pigmentosa si riconosce la retinite pigmentosa inversa, definita anche cone-rod, dove la perdita della funzionalità dei coni precede quella dei bastoncelli. In questa forma si evidenzia riduzione della visione centrale, anomalie del senso cromatico, fotofobia, maculopatia con aspetto a "bull's eye", alterazioni elettrofunkionali che evidenziano un coinvolgimento del sistema fotopico (21).

Distrofia dei coni

Le distrofie dei coni sono una serie di malattie ereditarie (trasmissione autosomica dominante, recessiva, X-linked o sporadiche) con un'incidenza di 1:40.000 individui. Sono caratterizzate da un'alterazione della funzionalità dei coni e da possibili depositi pigmentari retinici maculari (20). Nella distrofia dei coni si rileva presenza di calo visivo, alterazione della sensibilità cromatica (asse rosso-verde, in genere) e fotofobia (29).

Le caratteristiche morfologiche maculari dello strato retinico nelle distrofie dei coni comprende una varietà di alterazioni quali: mancanza di alterazione dello strato degli ellissoidi dei fotorecettori (ISE) e della membrana limitante esterna, riduzione dello strato neuroretinico foveale, aumento dello spessore foveale centrale

con aumento dello spessore dello strato ISe e perdita perifoveale della banda ISe (30), atrofia dell'epitelio pigmentato retinico (31). In alcuni soggetti all'esame OCT è possibile riscontrare un buon mantenimento della normale struttura morfologica maculare, in questo caso l'esame elettrofisiologico possiede una capacità maggiore nella rilevazione dell'alterazione della funzionalità dei fotorecettori (30).

All'autofluorescenza a luce blu è possibile evidenziare, in alcuni soggetti, la presenza di un'area centrale di ipoautofluorescenza compatibile con l'area di atrofia dell'epitelio pigmentato retinico (31).

3.3. Riduzione RNFL

La riduzione dello spessore delle fibre nervose peripapillari in età pediatrica può essere causata dalla presenza di numerose condizioni, tra le quali: glaucoma, neurite ottica demielinizante, atrofia ottica ereditaria di Leber, atrofia ottica dominante, presenza di glioma del nervo ottico (come in caso di neurofibromatosi, tipo 1) (32).

Glaucoma

Il glaucoma in età pediatrica può presentarsi in associazione ad altre condizioni/alterazioni (quali aniridia, neurofibromatosi, sindrome di Axenfeld, sindrome di Sturge-Weber) oppure essere di tipo primario. Nel 10% dei casi il glaucoma in età pediatrica è di tipo ereditario (33).

All'OCT, in presenza di glaucoma, si rileva una diminuzione dello spessore delle fibre nervose peripapillari e maculari, con riduzione dello spessore maculare, spesso associati ad un'asimmetria tra occhio destro e sinistro (41).

Sclerosi multipla

L'assottigliamento del RNFL peripapillare, causato da un episodio di neurite ottica acuta diventa stimabile con OCT dopo circa 3 mesi. La riduzione dello

spessore è difficile da individuare precocemente a causa del rigonfiamento assonale edematoso presente durante l'episodio acuto (35). E' dimostrato che in caso di sclerosi multipla anche lo spessore delle fibre nervose e delle cellule gangliari maculari risulta assottigliato (36).

Atrofia ottica ereditaria di Leber

L'atrofia ottica di Leber è una patologia ereditaria caratterizzata da una bilaterale riduzione dell'acuità visiva e del campo visivo, con tipiche alterazioni centro-cecali e centrali, che insorge, generalmente, nel giovane adulto (tra i 15 e i 35 anni), anche se è possibile riscontrare alcuni casi anche in età pediatrica (37).

Il sintomo iniziale è rappresentato da un calo improvviso del visus. Oftalmoscopicamente è possibile rilevare microangiopatia (telangectasia circumpapillare) ed un'essudazione nello strato delle fibre nervose intorno alla papilla ottica (pseudoedema).

Nei mesi successivi l'essudazione si risolve, i vasi telangectasici scompaiono, mentre compare l'atrofia ottica dovuta alla perdita delle fibre nervose. Uno studio condotto da Barboni et al. ha evidenziato che nello stadio presintomatico si presenta un aumento dello spessore del RNFL peripapillare sia nel quadrante temporale sia nell'inferiore.

A tre mesi dall'esordio acuto, l'ispessimento del RNFL coinvolge anche il quadrante superiore e nasale mentre nei quadranti inferiore e temporale compare atrofia. A nove mesi dall'esordio anche i quadranti nasali mostrano una riduzione di spessore del RNFL (35).

Atrofia ottica dominante (DOA)

L'atrofia ottica dominante è una condizione neuro-oftalmologica ereditaria caratterizzata da una degenerazione bilaterale del nervo ottico, con conseguente calo visivo che si manifesta generalmente durante la prima decade di vita.

I soggetti con atrofia ottica dominante manifestano

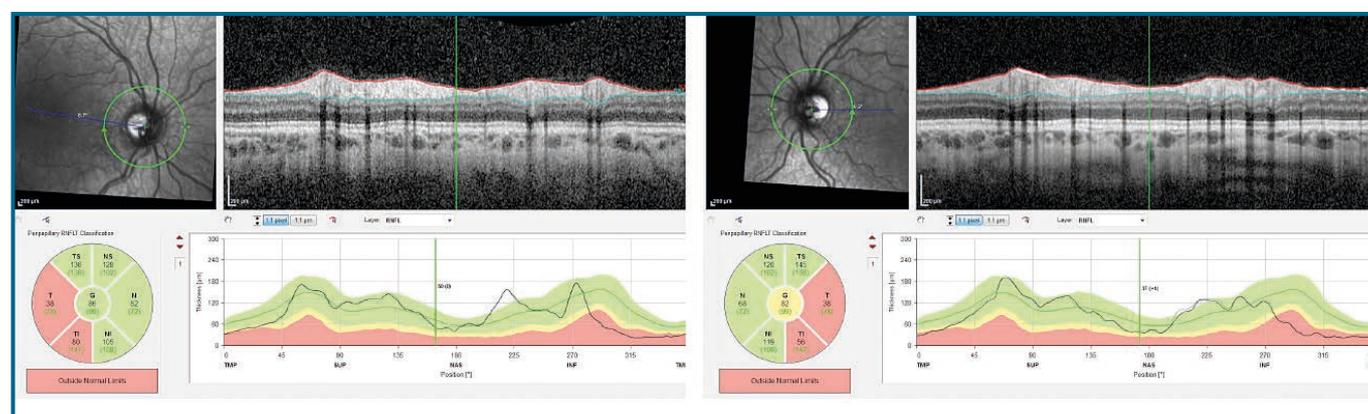


Figura 3.3.1 - RNFL peripapillare occhio destro (a sinistra) e occhio sinistro (a destra) in paziente con DOA

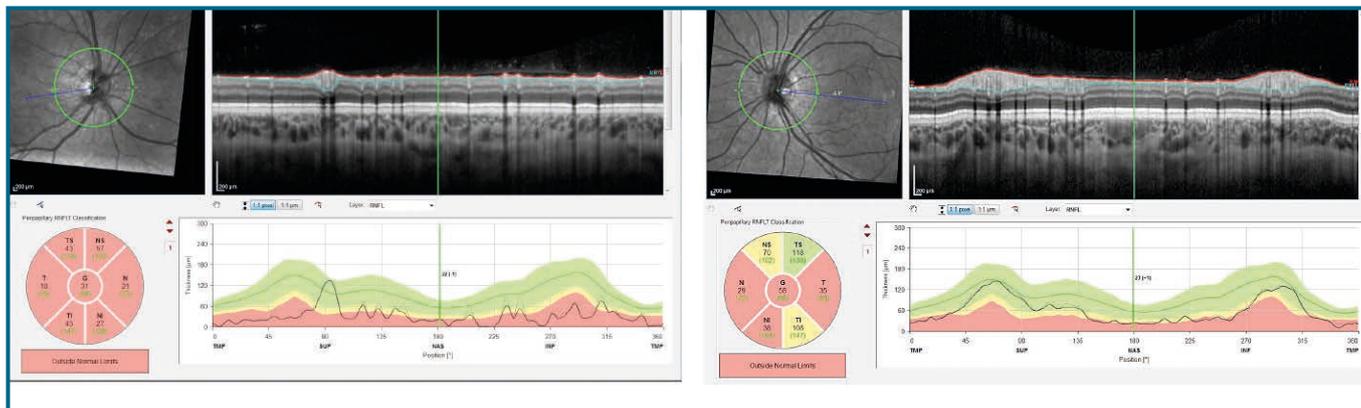


Figura 3.3.2 - Riduzione dello spessore RNFL in paziente con glioma bilaterale dei nervi ottici

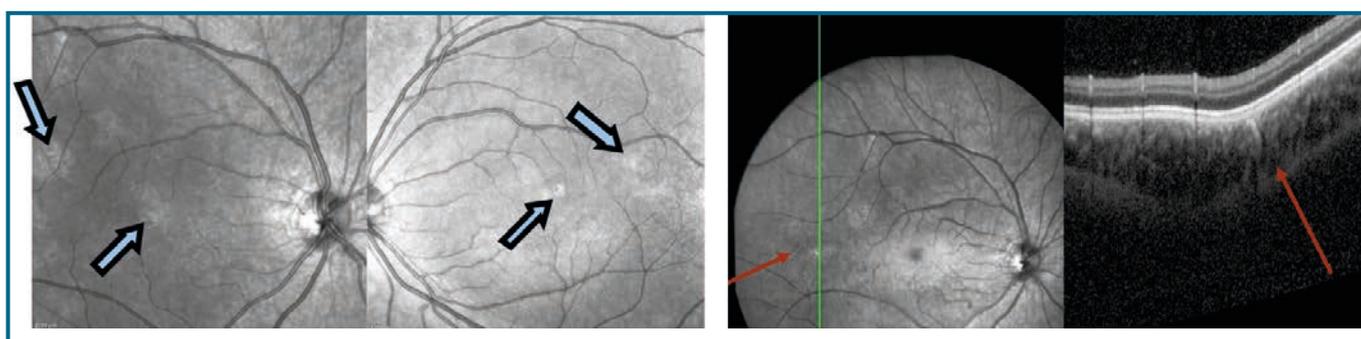


Figura 3.3.3 - Foto a luce IR occhio destro e sinistro (a sinistra) con presenza di alcuni minuti noduli iperiflettenti in NF1 (frecche blu) e relativa scansione OCT

perdita variabile dell'acuità visiva, possibili alterazioni del campo visivo centrali o paracentrali, alterazioni della percezione dei colori, disco ottico pallido. La prognosi è variabile da caso a caso, ma generalmente la progressione dell'alterazione procede con ritmi piuttosto lenti (38).

Nell'atrofia ottica dominante all'OCT si rileva riduzione dello spessore RNFL peripapillare in entrambi gli occhi (i settori maggiormente interessati sono il temporale e inferiore, Figura 3.3.1) (39), mentre a livello maculare si individua una riduzione dello spessore retinico, dello strato delle fibre nervose e dello strato delle cellule gangliari con manifestazione simmetrica tra occhio destro e sinistro (34).

Neurofibromatosi

Malattia multisistemica ereditaria o sporadica caratterizzata dallo sviluppo di tumori benigni definiti neurofibromi, che possono eventualmente evolvere verso una forma maligna.

La forma NF1 risulta essere la più frequente (90% dei casi) e si manifesta con la presenza di neurofibromi cutanei e sottocutanei, macchie color caffè latte, noduli iridei di Lisch, gliomi ottici (che insorgono generalmente nella prima decade di vita e si riscontrano nel

15% dei casi di NF1), del chiasma o delle vie ottiche post-chiasmatiche, macrocefalia, epilessia e cataratta giovanile.

La presenza del glioma del nervo ottico si associa a riduzione dello spessore RNFL peripapillare (Figura 3.3.2), che può essere predittivo della presenza o di un peggioramento delle dimensioni del glioma stesso (evitando così ripetute risonanza magnetica nucleari di controllo al nervo ottico) (40).

Alla foto a luce IR è possibile rilevare la presenza di noduli iper-riflettenti (Figura 3.3.3) che, come i noduli di Lisch iridei, presentano solo valore diagnostico, ma non rivestono significato eziopatogenetico. Le scansioni OCT nelle zone iper-riflettenti alla foto IR sembrano corrispondere ad aree di iper-riflettenza corioideale (Figura 3.3.3), mentre all'OCT della macula non si rilevano particolari alterazioni degli strati retinici.

4. Conclusioni

L'utilizzo dell'OCT come metodica di indagine non invasiva potrebbe trovare una applicazione elettiva nella diagnosi e/o nel follow-up di patologie con insorgenza in età pediatrica, nel momento in cui fossero superati alcuni limiti tecnici di esecuzione in soggetti poco o nulla collaboranti.

In particolar modo risulterebbe utile, e in certi casi dirimente, in presenza di sospetta ambliopia organica (sensoriale), la quale, nonostante il trattamento occlusivo non tende al miglioramento.

Talvolta l'ipovisus dell'occhio ambliopico può essere associato a presenza di fissazione eccentrica, anche in assenza di alterazioni organiche oculari.

In questo caso la rieducazione della fissazione eccentrica è possibile solamente se effettuata entro i 4 anni di età.

Negli altri casi l'alterazione organica deve sempre essere sospettata, e se possibile, indagata anche mediante le moderne strumentazioni di imaging a disposizione. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Paliaga, "Ambliopia", Edizioni Minerva Medica, Torino 2003
2. Tarek Alasil, MD; Pearse A. Keane, MD; Dawn A. Sim, MD; Adnan Tufail, MD; Michael E. Rausser, MD; "Optical Coherence Tomography in Pediatric Ophthalmology: Current Roles and Future Directions", *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2013; 44:S19-S29
3. Ashok Garg; "Anterior & Posterior Segment OCT: Current Technology & Future Applications", Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi 2014
4. Barrio-Barrio J, Noval S, Galdós M, Ruiz-Canela M, Bonet E, Capote M, Lopez M, Multicenter Spanish study of spectral-domain optical coherence tomography in normal children, *Acta Ophthalmol*. 2013 Feb;91(1): 56-63.
5. Susan E. Yanni, Jingyun Wang, Christina S. Cheng, Kelly I. Locke, Yuquan Wen, David G. Birch, Eileen E. Birch, Normative Reference Ranges for the Retinal Nerve Fiber Layer, Macula, and Retinal Layer Thicknesses in Children, *Am J Ophthalmol*. 2013 Feb; 155(2): 354-360.
6. Gordon S. K. Yau, Jacky W. Y. Lee, * Tiffany T. Y. Woo, Raymond L. M. Wong, and Ian Y. H. Wong Central Macular Thickness in Children with Myopia, Emmetropia, and Hyperopia: An Optical Coherence Tomography Study, *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 847694.
7. Ojha Sushil, Jain Vaibhav, Sharma Reena, Singh Brijesh, Shukla Dipendra, OCT Normative Database of Macula in the Paediatric Population, *Indian Journal of Clinical and Experimental Ophthalmology*, October – December 2015;1(4):238-244
8. El-Dairi MA, Asrani SG, Enyedi LB, Freedman SF, Optical coherence tomography in the eyes of normal children; *Arch Ophthalmol*. 2009 Jan;127(1):50-8.
9. Samarawickrama C, Wang JJ, Huynh SC, et al. Ethnic differences in optic nerve head and retinal nerve fiber layer thickness parameters in children. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(7):871-876.
10. Leung MM, Huang RY, Lam AK, Retinal nerve fiber layer thickness in normal Hong Kong chinese children measured with optical coherence tomography; *J Glaucoma*. 2010 Feb;19(2):95-9.
11. Qian J, Wang W, Zhang X, Wang F, Jiang Y, Wang W, Xu S, Wu Y, Su Y, Xu X, Sun X; Optical coherence tomography measurements of retinal nerve fiber layer thickness in chinese children and teenagers; *J Glaucoma*. 2011 Oct;20(8):509-13.
12. Turk A, Ceylan OM, Arici C, Keskin S, Erdurman C, Durukan AH, Mutlu FM, Altinsoy HI., evaluation of the nerve fiber layer and macula in the eyes of healthy children using spectral-domain optical coherence tomography: *Am J Ophthalmol*. 2012 Mar;153(3):552-559
13. Neelam Pawar, Devendra Maheshwari, Meenakshi Ravindran, and Renagappa Ramakrishnan, "Retinal nerve fiber layer thickness in normal Indian pediatric population measured with optical coherence tomography"; *Indian J Ophthalmol*. 2014 Apr; 62(4): 412-418.
14. Bhoiwala DL, Simon JW, Raghu P, Krishnamoorthy M, et al., Optic nerve morphology in normal children, *J AAPOS*. December 2015;19:526-30
15. Marcelo Ayala 1,2,3 and Evangelia Ntoula, Retinal Fibre Layer Thickness Measurement in Normal Paediatric Population in Sweden Using Optical Coherence Tomography, *Journal of Ophthalmology*, Volume 2016
16. Ho Kyung Chung, Young Keun Han, Sohee Oh, and Seok Hwan Kim; Comparison of Optical Coherence Tomography Measurement Reproducibility between Children and Adults, *PLoS One*. 2016; 11(1)
17. Michael F. Marmor, MD, Stacey S. Choi, OD, PhD, Robert J. Zawadzki, PhD, and John S. Werner, PhD, Visual Insignificance of the Foveal Pit, Reassessment of Foveal Hypoplasia as Fovea Plana, *Arch Ophthalmol*. 2008 Jul; 126(7): 907-913.
18. Moshe D. Oliver, Shlomo A. Dotan, Juan Chemke, Fabian A. Abraham, Isolated foveal hypoplasia, *British Journal of Ophthalmology*, 1987, 71, 926-930
19. Thomas MG, Kumar A, Mohammad S, Proudlock FA, Engle EC, Andrews C, Chan WM, Thomas S, Gottlob I, Structural grading of foveal hypoplasia using spectral-domain optical coherence tomography a predictor of visual acuity?, *Ophthalmology*. 2011 Aug;118(8):1653-60. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.028. Epub 2011 Apr 29
20. Zuccotti G. V, *Manuale di Pediatria. La Pratica Clinica*, Società Editrice Esculapio, Milano 2016
21. Policlinico Umberto I, Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia delle Distrofie Retiniche, *Distrofie retiniche-percorso diagnostico-terapeutico assistenziale*, Roma 2012

segue ●●●>

BIBLIOGRAFIA

<••• segue

22. Nuno L. Gomes, Vivienne C. Greenstein, Joshua N. Carlson, Stephen H. Tsang, R. Theodore Smith, Ronald E. Carr, Donald C. Hood, Stanley Chang, A Comparison of Fundus Autofluorescence and Retinal Structure in Patients with Stargardt Disease, *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Aug; 50(8): 3953–3959.
23. MacDonald I. M, Lee T, Best Vitelliform Macular Dystrophy, University of Washington, Seattle, Seattle (WA) 2003
24. Scholl H.P.N; Chong N.H.V; Robson A.G; Holder G.E; Moore A.T; Bird A.C; Fundus Autofluorescence in Patients with Leber Congenital Amaurosis; *Investigative Ophthalmology & Visual Science* August 2004, Vol.45, 2747-2752.
25. Pasadhika S, Fishman GA, Stone E. M, Lindeman M, Zelkha R, Lopez I, Koenekoop R. K, Shahidi M, Differential Macular Morphology in Patients with RPE65-, CEP290-, GUCY2D-, and AIPL1-Related Leber Congenital Amaurosis, *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 May; 51(5): 2608–2614
26. Maubaret C, Hamel C, Genetics of retinitis pigmentosa: metabolic classification and phenotype/genotype correlations], *J Fr Ophthalmol.* 2005 Jan; 28(1): 71-92.
27. Coscas G, Cunha-Vaz J, Loewenstein A, Soubrane G. , *Macular Edema: A Practical Approach*, Karger, Basilea 2010
28. Vivienne C. Greenstein, Tobias Duncker, Karen Holopigian, Ronald E. Carr, Jonathan Greenberg, Stephen H. Tsang, Donald C. Hood, Structural and Functional Changes Associated with Normal and Abnormal Fundus Autofluorescence in Patients with Retinitis Pigmentosa, *Retina.* 2012 February; 32(2): 349–357.
29. Moore A. T, Cone and cone-rod dystrophies, *J Med Genet* 1992: 29: 289-290
30. Cho SC, Woo SJ, Park KH, Hwang JM, Morphologic characteristics of the outer retina in cone dystrophy on spectral-domain optical coherence tomography; *Korean J Ophthalmol.* 2013
31. Oishi M; Oishi A; Ogino K; Makiyama Y; Gotoh N; Kurimoto M; Yoshimura N ,Wide-Field Fundus Autofluorescence Abnormalities and Visual Function in Patients With Cone and Cone-Rod Dystrophies ; *Investigative Ophthalmology & Visual Science* June 2014, Vol.55, 3572-3577
32. Rebolledo G, Alvarez L. D, Casado A, Sánchez C, Dompablo E, González-López J.J, Muñoz-Negrete F. J, OCT: New perspectives in neuro-ophthalmology, *Saudi J Ophthalmol.* 2015 Jan-Mar; 29(1): 9–25.
33. American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, <https://www.aapos.org/terms/conditions/55>, ultimo accesso 04/01/2017
34. Ito Y; Nakamura M; Yamakoshi T; Lin J; Yatsuya H; Terasaki H, Reduction of Inner Retinal Thickness in Patients with Autosomal Dominant Optic Atrophy Associated with OPA1 Mutations, *Investigative Ophthalmology & Visual Science* September 2007, Vol.48, 4079-4086.
35. Cesareo M, Anastasio A, Nucci C, Tecniche di imaging e neuropatie ottiche, http://www.fgeditore.it/relazione_soi/pdf/capitolo_1/8Teci-mag.pdf, ultimo accesso 05/01/2017
36. Walter SD1, Ishikawa H, Galetta KM, Sakai RE, Feller DJ, Henderson SB, Wilson JA, Maguire MG, Galetta SL, Frohman E, Calabresi PA, Schuman JS, Balcer LJ, Ganglion cell loss in relation to visual disability in multiple sclerosis. *Ophthalmology.* 2012 Jun; 119(6): 1250-7.
37. Barboni P, Savini G, Valentino ML, La Morgia C, Bellusci C, De Negri AM, Sadun F, Carta A, Carbonelli M, Sadun AA, Carelli V, Leber's hereditary optic neuropathy with childhood onset, *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006 Dec; 47(12): 5303-9.
38. Lenaers G, Hamel C, Delettre C, Amati-Bonneau P, Procaccio V, Bonneau D, Reynier P, Milea D, Dominant optic atrophy, *Orphanet J Rare Dis.* 2012 Jul 9; 7: 46. doi: 10.1186/1750-1172-7-46.
39. Yanoff M, Duker J.S, *Ophthalmology: Expert Consult: Online and Print*, Elsevier, China 2009
40. Chang L, El-Dairi MA, Frempong TA, Burner EL, Bhatti MT, Young TL, Leigh F, Optical coherence tomography in the evaluation of neurofibromatosis type-1 subjects with optic pathway gliomas, *J AAPOS. American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus,* 2010 Dec; 14(6): 511-7
41. Tarek Alasil, MD; Pearse A. Keane, MD; Dawn A. Sim, MD; Adnan Tufail, MD; Michael E. Rauser, MD; "Optical Coherence Tomography in Pediatric Ophthalmology: Current Roles and Future Directions", *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2013; 44: S19-S29

EPR & AMD

di Amedeo Lucente

Introduzione

L'epitelio pigmentato retinico (EPR/RPE) è costituito da un singolo strato di cellule a forma esagonale/poligonale, con aspetto nel suo insieme colonnare, interposto tra la membrana di Bruch (BrM) e i fotorecettori retinici[1]. Studiato dalla metà del 19° secolo, l'EPR è stato riconosciuto come tessuto distinto, con origine embrionale dalla doppia invaginazione delle vescicole ottiche diencefaliche, opposto, anche per polarità apice-apice (apical-to-apical), ai fotorecettori retinici[2].

Lo sviluppo embrionale, geneticamente determinato, è condizionato da diversi segnali bioumorali.

Tra questi il *growth factor activin* che fa parte del fattore di crescita trasformante beta (TGF- β), una citochina secreta nello spazio intercellulare con spiccata capacità d'induzione filogenetica[3].

Una delle più frequenti e conosciute alterazioni retiniche da squilibrio tra fattori di crescita e d'inibizione è l'iperplasia dell'EPR. Quest'occasionalità e comunemente sottovalutata rispetto oftalmoscopico richiede di essere distinto dai

nevi coroideali che hanno la possibilità di viraggio verso un melanoma.

E' opportuno altresì considerare, d'altra parte, che una semplice iperplasia di queste cellule, anche se occasionalmente, può essere associata a poliposi adenomatosa familiare favorente il cancro del colon, la più frequente neoplasia dell'apparato gastroenterico[4].

L'integrità morfologica dell'EPR è di fondamentale importanza per la complessa attività elettro-funzionale della neuroretina, e per contrastare l'insorgere di

diverse patologie corio-retiniche (Fig. 1).

Il suo ruolo nelle maculopatie non è stato tuttavia ancora pienamente delineato, anche se da molto tempo è oggetto di studi e continue approfondite ricerche.

Lo scopo di quest'articolo è di discutere, per quanto possibile, il rapporto dell'EPR nella patogenesi delle maculopatie, dando uno sguardo, inevitabilmente non esaustivo, alla più recente ed interessante letteratura.

EPR e Maculopatie

L'EPR umano è un tappeto monostratificato di circa 5 milioni di unità cellulari. Prevalentemente esagonali al polo posteriore con un diametro medio di 16 micron,

le cellule pigmentate aumentano di estensione in area equatoriale, fino a 60 micron in estrema periferia retinica. Il numero complessivo dei fotorecettori oltrepassa notevolmente quello delle cellule pigmentate (130 milioni contro 5 milioni), per cui più fotorecettori sono in contatto con una cellula dell'epitelio pigmentato oltre l'area strettamente maculare. Solo in quest'area rivilegia-

ta per la visione distinta, infatti, il rapporto tra le cellule dell'EPR e i fotorecettori è di uno a uno [2].

I coni e i bastoncelli sono connessi ai microvilli dell'EPR (5-7 μ m di lunghezza) con l'interposizione di una sottile matrice interfotorecettoriale di origine mesenchimale, densa rete di proteine e proteoglicani contenente enzimi, fattori di crescita, proteine di trasporto e altri componenti[5].

Lo spazio tra EPR e fotorecettori è quindi virtuale; diventa reale in alcune patologie, nel distacco di retina o

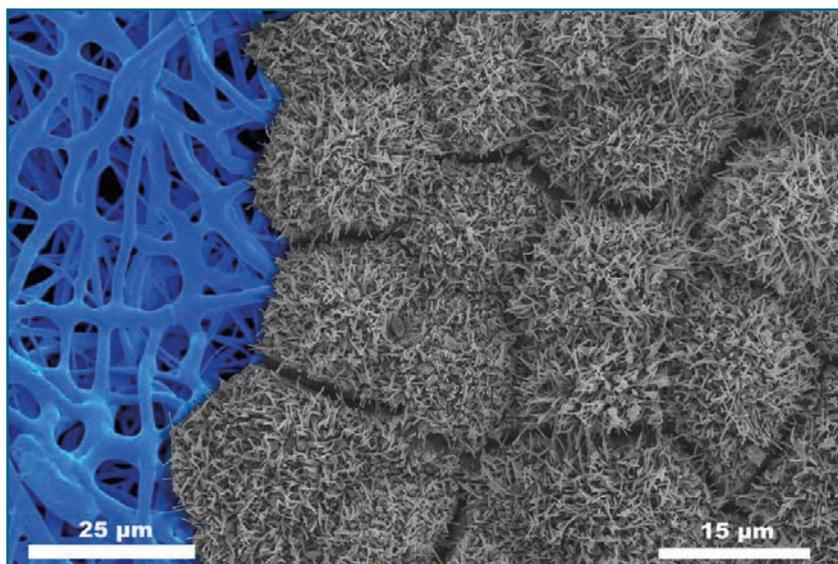


Fig. 1 - Fotografia con microscopio a scansione di alcune cellule dell'EPR coltivate su trama di nanofibre in blu (falsi colori); sono stati utilizzati due differenti ingrandimenti (barre in basso).

Immagine preparata da Nathan Hotaling (da Kapil Bharti).

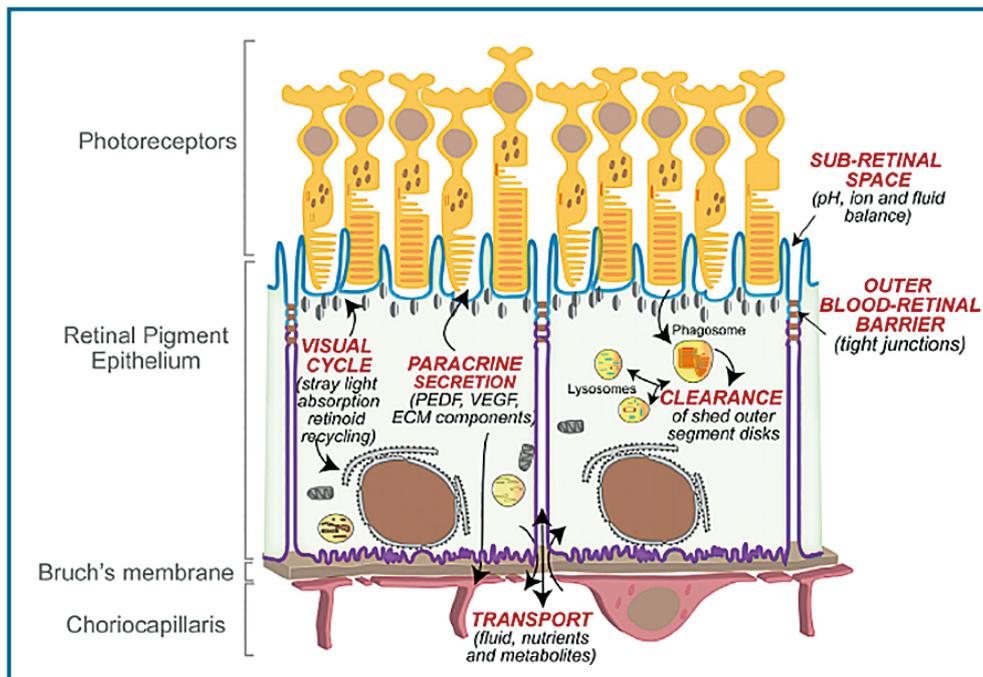


Fig. 2 - Rapporti anatomo-fisiologici tra EPR, fotorecettori e matrice interfotorecettoriale.

nella sierosa centrale. Dal lato basale si trovano la BrM e l'endotelio fenestrato della coriocalpillare. Le singole cellule dell'EPR, molto polarizzate, separano così il tessuto nervoso retinico dal letto vascolare della coriocalpillare, con funzioni simili alla barriera ematoencefalica[6].

Le sue capacità funzionali sono molteplici, spesso con modalità bidirezionali.

Le singole cellule dell'EPR rendono, infatti, disponibili i fattori nutrienti provenienti dalla coroide ai fotorecettori, e scaricano nella coriocalpillare metaboliti, ioni e l'acqua in eccesso.

A dispetto dell'apparente semplicità cito-istologica queste cellule sovrintendono, inoltre, negli occhi dei vertebrati, all'assorbimento della luce eccessiva per ridurre lo stress ossidativo, alla secrezione di VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), alla mediazione immunologica, al turnover/fagocitosi dei segmenti esterni dei fotorecettori, alla secrezione ed espressione di numerose proteine retiniche (Fig. 2) [7].

Una mancata funzionalità dell'EPR è stata da più ricerche assunta come fattore predisponente della degenerazione maculare legata all'età, principale causa di cecità legale nel mondo occidentale e terza causa nei paesi in via di sviluppo [8].

La degenerazione maculare retinica legata all'età AMD o ARMD (Age Macular Degeneration, Age Related Macular Degeneration) è un disordine della struttura della retina centrale con incidenza progressiva all'aumentare dell'età.

Si manifesta, com'è noto, in due forme: umida "wet form", e non essudativa o secca "dry form", con severe diminuzioni visive, fino alla cecità, specie nelle popolazioni a più elevato sviluppo industriale [9].

L'incidenza annuale negli Stati Uniti è stimata essere di 3,5 per 1000 abitanti sopra i 50 anni (~ 1.9/1000 per la forma secca, ~ 1.8/1000 per la forma umida)[10].

Secondo il National Institutes of Health (NIH) l'AMD ha una prevalenza del 5,4% tra i bianchi, 4,6% tra i cinesi, 4,2% tra gli ispanici e 2,4% tra la popolazione nera[11].

Entro il 2020 si prevedono oltre 3 milioni di persone interessate da questa malattia

negli USA[12].

Anche se sono coinvolte e/o alterate direttamente o indirettamente molte cellule retiniche, l'EPR è ritenuto lo strato cellulare inizialmente responsabile di entrambe le forme di maculopatie.

I fattori genetici certamente determinano e modulano le complesse alterazioni strutturali che portano all'AMD; tuttavia il meccanismo d'innescio e progressione dell'AMD, nonostante gli innumerevoli studi, rimane ancora poco conosciuto.

EPR e Wet Form AMD

Una potenziale Neovascolarizzazione Coroideale CNV (Choroidal neovascularization) caratterizza la forma umida delle maculopatie, la più pericolosa e distruttiva per la funzione visiva.

I primi nevasi iniziano a proliferare dalla coriocalpillare, penetrano la BrM e possono espandersi attraverso diverse modalità nei distretti retinici.

La Wet Form, più frequente nell'anziano generalmente dopo i 70 anni, è quasi sempre a rapida evoluzione, con severe perdite visive, formazione di emorragie sottoretiniche e devastanti cicatrici disciformi.

Le più accreditate ipotesi per lo sviluppo delle CNV prevedono sostanzialmente due principali cause, non necessariamente disgiunte:

- a) Irregolarità della BrM
- b) Maggiore espressione non bilanciata di VEGF

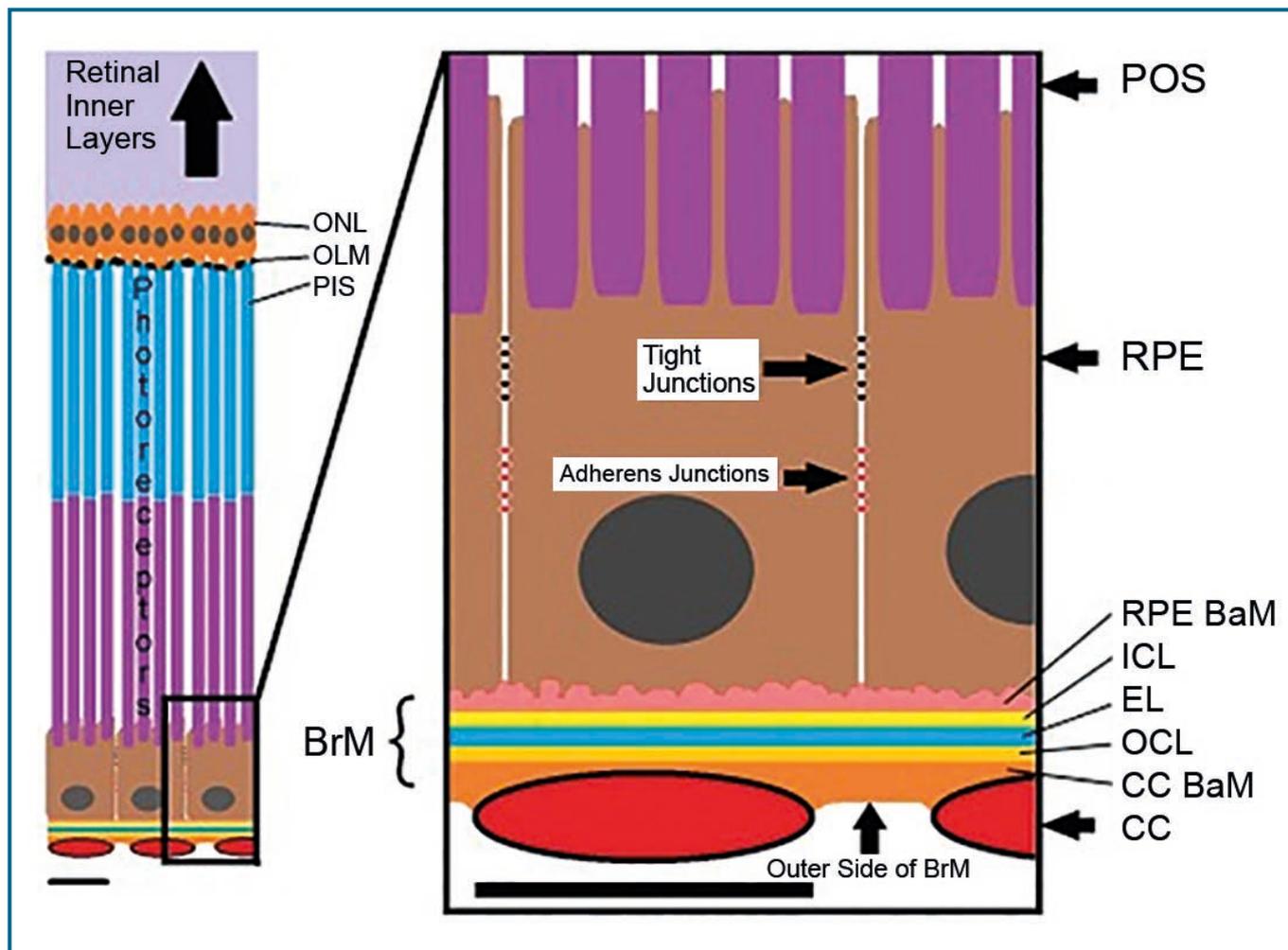


Fig. 3 - Complesso coriocalpillare CC - Membrana di Bruch BrM - EPR. A sinistra retina esterna, EPR e CC. A destra dettaglio CC - BrM - EPR - POS complex. (CC: CorioCapillare, BrM: Membrana di Bruch, RPE: Epitelio Pigmentato Retinico, CCBaM: Membrana Basale CC, OCL: Strato Collagene Esterno, EL: Strato Elastico, ICL: Strato Collagene Interno, RPEBaM: Membrana Basale EPR, POS: Segmenti Esterni Fotorecettori, PIS: Segmenti Interni Fotorecettori, ONL: Strato Nucleare Esterno). (Abbas Shirinifard et al., Biblio 15).

Le alterazioni della BrM includono difetti nella continuità cellulare e/o della sua matrice basale.

Fenomeni infiammatori di diversa origine sono sempre presenti e influenzano, non poco, i meccanismi dell'angiogenesi[13].

L'espressione non bilanciata di VEGF, anche se ritenuta la più importante causa per lo sviluppo di CNV, non sembra sufficiente a determinare e sostenere da sola uno sviluppo efficace di nevasi retinici[14].

- Shirinifard A et al. hanno preso recentemente in considerazione i principali meccanismi della proliferazione neovascolare retinica.

L'adesione tra i singoli elementi cellulari è da molti studi considerata fondamentale per l'inizio e il progressivo sviluppo della CNV[15].

Partendo da questa condivisa convinzione gli autori

hanno utilizzato una multi-cell computer simulation e un modello meccanico computazionale che coinvolge la coriocalpillare, la BrM e i fotorecettori, in conformità agli studi sperimentali di Glazier JA et al. (Glazier-Graner-Hogeweg model, GGH, Cellular Potts Model, CPM) (Fig. 3)[16].

Gli autori hanno previsto vari scenari sperimentali per la gemmazione e successiva proliferazione neovascolare, prendendo in considerazione il variare dell'adesività BrM - RPE - POS complex (Photoreceptors Outer Segments) senza altre concause, e dopo invecchiamento e/o l'instaurarsi di fenomeni infiammatori, sia su retine umane che con modelli animali[15].

Per le simulazioni tridimensionali gli autori hanno utilizzato il metodo CompuCell3D simulation secondo gli studi di Swat et al. [17,18].

Infine, per lo sviluppo di una CNV, hanno tracciato

gli scenari possibili sperimentali in accordo alle osservazioni cliniche e alle ricerche di laboratorio descritte in letteratura.

Hanno previsto lo sviluppo di una CNV:

- a) *Nello spazio tra BrM e EPR, (Sub-RPE, Occult, Type 1 CNV);*
- b) *Nello spazio tra EPR e fotorecettori, (Sub-Retinal, Classic, Type 2 CNV);*
- c) *Simultaneamente in entrambi gli spazi, (Combined, Type 3 CNV).*

La CNV Type 3 può manifestarsi e svilupparsi, a sua volta, da una CNV Type 1 o Type 2 [19].

Secondo il Macular Photocoagulation Study Group il 40% circa di CNV Type 1 porta ad una significativa perdita visiva entro 12 mesi; inoltre, la CNV Type 1 ha una conversione nel Type 3 nel 23% entro 3 mesi, mentre un ulteriore 23% vira entro 12 mesi [19].

Sempre secondo il Macular Photocoagulation Study Group la prognosi delle CNV, nonostante le diverse terapie, resta non favorevole. Solo il 20% dei pazienti con CNV Type 1 ha, infatti, un quadro stabile e/o migliorato a 36 mesi dalla comparsa della patologia [19].

I diversi fattori di crescita growth-factor e le alterazioni della BrM coinvolti nello sviluppo delle CNV hanno suggerito agli autori differenti patterns di crescita, suggestivi modelli in 3D multi-cell model, e possibili sequenze fisio-patologiche.

Gli scenari sperimentali descritti in questo studio sono:

- a) *Alterazioni dell'adesione tra EPR ed EPR (RPE-RPE epithelial junctional adhesion);*
- b) *Alterazioni dell'adesione tra il complesso basale della BrM ed EPR (RPE-BrM adhesion);*
- c) *Alterazioni dell'adesione tra EPR e POS, (RPE-POS adhesion).*

Gli autori hanno ipotizzato quattro possibili evoluzioni fisiopatologiche allorché un gettone neovascolare si forma e inizia a svilupparsi:

- 1) *Resistenza di tutte le adesioni cellulari, tra EPR-EPR, EPR-BrM, EPR-POS senza sviluppo di CNV;*
- 2) *Non aderenza tra EPR-BrM (per accumulo di sostanze lipido-simili): sviluppo di Early Sub-RPE, Occult o Type 1 CNV;*
- 3) *Non aderenza EPR-POS e/o EPR-EPR (per processi infiammatori) con adesione ancora presente tra BrM e la sua membrana basale: sviluppo di Early Sub-Retinal, Classic o Type 2 CNV;*
- 4) *Non aderenza simultanea tra EPR-EPR e EPR-BrM:*

sviluppo di Combined Pattern o Type 3 CNV.

Questi modelli sperimentali di simulazione al computer hanno inoltre indicato che la sola presenza di piccole interruzioni della BrM non sono sufficienti a stimolare e sostenere un valido sviluppo di una CNV (Fig. 4).

Le mutazioni biochimiche delle componenti della matrice intercellulare tra i fotorecettori e EPR sembrano, per quanto riferito, fortemente coinvolte nello sviluppo e progressione delle varie forme di CNV [15].

EPR e Dry Form AMD

Ci sono numerosi studi che attestano la capacità mitotica delle cellule dell'EPR [20,21].

Molte e più evidenti ricerche scientifiche escludono, al contrario, la capacità replicativa di queste cellule: anche se presente, sarebbe limitata, sporadica, non sufficiente a contrastare efficacemente l'insorgere e/o l'evoluzione delle varie forme di AMD [22].

Una valida ipotesi per la progressione della dry form AMD prevede la morte delle singole cellule dell'EPR, con conseguente stress e alterazione dei fotorecettori corrispondenti. Un'altra ipotesi prevede che la degenerazione e la conseguente apoptosi delle cellule dell'EPR porterebbero ad un insufficiente numero di cellule pigmentate, incongrua loro redistribuzione, conseguenti rotture nella continuità anatomico-fisiologica del tappeto cellulare pigmentato, e possibile innesco di AMD [22]. A fronte di queste incertezze patogenetiche, la Dry Form AMD è la forma più frequente di maculopatia (85%-90%).

- *Bonilha, V.L. et al.* ipotizzano che questi eventi citostologici sopra descritti possano avvenire in area maculare prima che in periferia, determinando i differenti fenotipi di AMD. L'età, pur essendo ritenuta un fattore di rischio per le AMD, non trova sufficienti supporti sperimentali secondo gli studi di questi autori.

Non ci sono, infatti, evidenze scientifiche che convalidino, con l'aumento dell'età, la diminuzione del numero, il cambiamento delle dimensioni ed eventuali redistribuzioni delle cellule dell'EPR [23].

E' chiaro che l'assetto genico determina le manifestazioni fenotipiche. Il fenotipo non è, com'è noto, una semplice manifestazione del genotipo, e questa regola vale anche per le AMD. Le caratteristiche fenotipiche sono il risultato di un combinato tra genotipo e altre forze macro e/o micro ambientali, con variabili poco conosciute e quantificabili, conoscenze già esposte da Wilhelm Johannsen nel 1911 [24].

- *Ach T. et al.*, in tempi più recenti, a conferma di quanto detto, utilizzando l'autofluorescenza

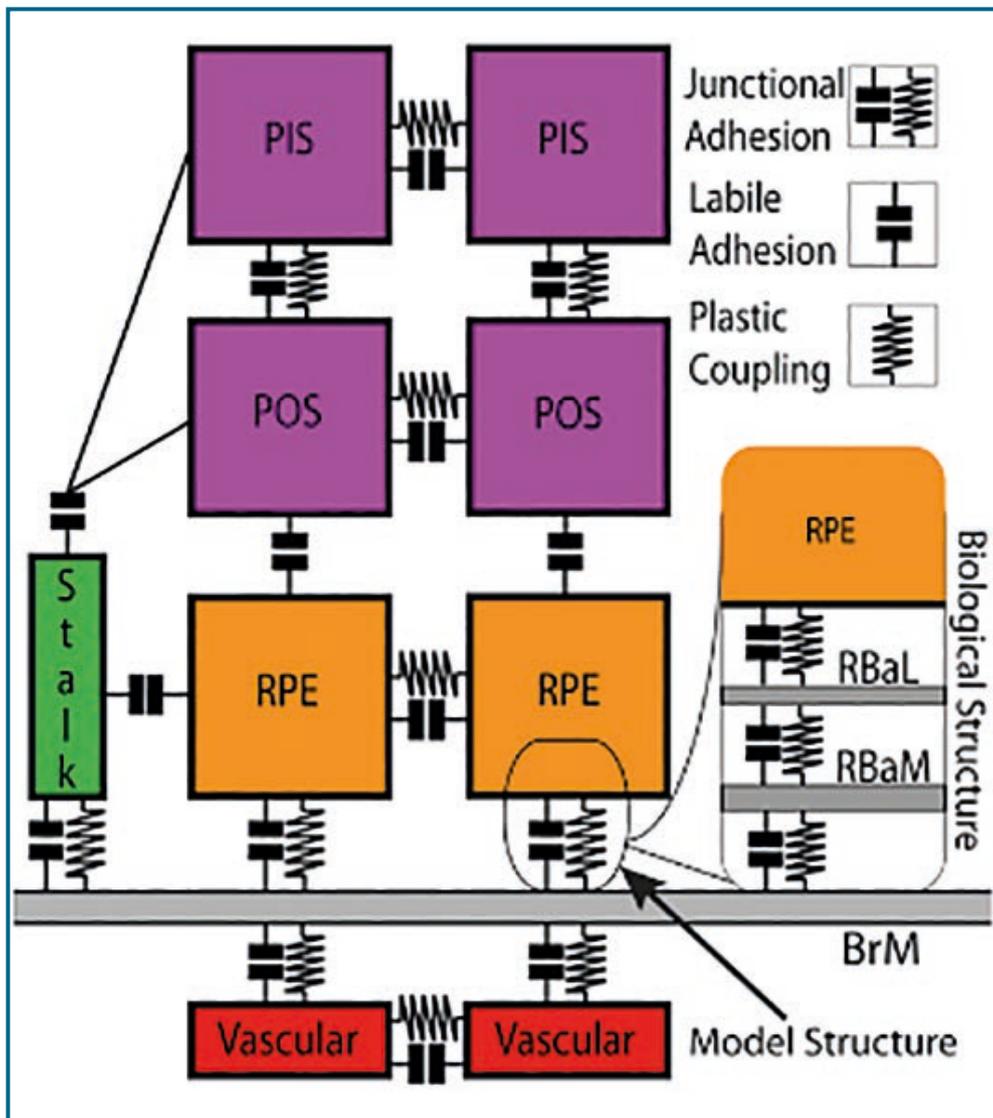


Fig. 4 - Modello di simulazione ed interazione tra i componenti cellulari e non cellulari nel processo neovascolare corio-retinico. (Abbas Shirinifard et al., Biblio 15).

lipofuscino-dipendente, non hanno rilevato perdite di cellule dell'EPR con l'età[25].

L'accumulo di glutazione nelle cellule dell'EPR sembra essere un chiaro segnale di stress per la retina; questo dato si trova associato agli iniziali danni nelle AMD. In entrambe le forme di AMD le cellule del Muller, al pari dell'EPR, sono interessate dall'accumulo di glutamina e glutazione. Tali molecole possono raggiungere anche valori doppi rispetto alle normali concentrazioni intracellulari, sin dalle fasi iniziali della patologia [26].

Il glutazione svolge un ruolo importante nel prevenire l'ossidazione dei lipidi e nella purificazione dai radicali aldeidici, processi essenziali per l'integrità delle cellule retiniche, in primo luogo EPR e fotorecettori. I primi segni di danno cellulare si manifestano nell'AMD con l'ipertrofia cellulare dei corpi dei fotorecettori, delle cellule del Muller e delle cellule pigmentate, spesso

associati all'aumento di glutazione.

A dispetto del ruolo che i processi ossidativi svolgono nella patogenesi dell'AMD, e dell'importanza del glutazione nell'omeostasi cellulare, modeste restano tuttavia le conoscenze circa i meccanismi che portano alle due varianti fenotipiche dell'AMD[27].

La progressione della Dry AMD s'innescava con alterazioni iniziali istologiche, procede per alterazioni intermedie, e arriva a forme decisamente più avanzate (early, intermediate, advanced).

- Frederick L. Ferris III et al. riportano i risultati per una nuova classificazione dell'AMD che 26 oftalmologi di diverse nazionalità, esperti in maculopatie, in collaborazione con altre figure scientifiche, hanno concorso a descrivere nel 2013, utilizzando il metodo Delphi modificato. Condividendo criteri comuni hanno indicato AMD come unico termine

da utilizzare, al posto di ARM o ARMD [28].

In questo lavoro di riclassificazione i soggetti privi di drusen e alterazioni pigmentarie sono stati considerati senza alcuna forma di AMD.

Le drusen sono depositi extracellulari che si accumulano inizialmente tra l'EPR e lo strato interno collagene della BrM. La presenza di piccole drusen ($\leq 63 \mu\text{m}$, drupelets) è stata considerata normale secondo l'età, non clinicamente rilevante per il rischio e sviluppo di AMD nel tempo.

Soggetti con drusen di media grandezza ($\geq 63 \mu\text{m}$ e $\leq 125 \mu\text{m}$) e senza alterazioni pigmentarie, sono stati considerati con *Early AMD*. Soggetti con drusen grandi ($\geq 125 \mu\text{m}$) o con alterazioni pigmentarie associate a drusen medie sono stati considerati con *Intermediate AMD*.

Soggetti con più alterazioni associate, Wet o Dry AMD

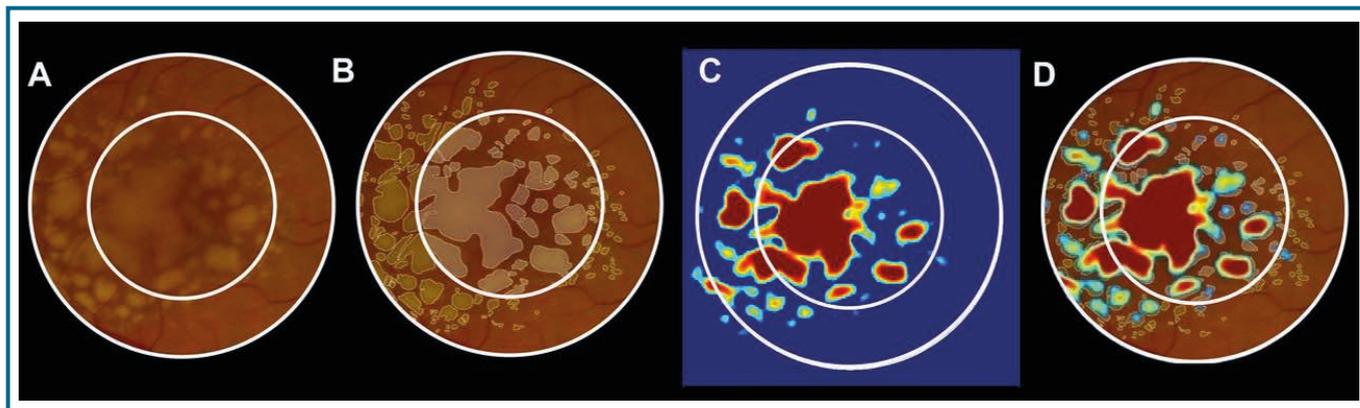


Fig. 5 - Esempio di un buon agreement tra le drusen aree misurate manualmente su retinografia a colori e con algoritmo implementato su HD-OCT Cirrus Zeiss. (A) Fundus Color con aree circolari a 3 e 5 mm. (B) Drusen delineate manualmente (drusen area 3.46 mm² a 3 mm, 5.65 mm² a 5 mm). (C) Drusen map con algoritmo automatizzato (drusen area 3.47 mm² a 3 mm, 5.14 mm² a 5 mm). (D) Sovrapposizione delle drusen map automatica e manuale. La misurazione eseguita con l'algoritmo non identifica la maggior parte delle aree ipogmentate evidenti al Fundus Color classificate dai selezionatori come drusen. (Zohar Yehoshua, Giovanni Gregori et al.)

sono stati considerati con *Late AMD*. Il rischio stimato di progressione a 5 anni delle forme Late AMD è 100 volte maggiore, con range di rischio di 0.5% per le forme retiniche normali per età, fino al 50% per le forme intermedie di AMD[28].

AMD e Imaging in Progress

Numerosi studi hanno cercato di valutare e identificare i fattori di rischio associati ad AMD.

Oltre l'età e il fumo di sigaretta che sembrano avere un qualche ruolo secondo alcune ricerche, gli altri fattori di rischio come l'ipertensione arteriosa, il consumo di alcool, l'esposizione alla luce solare e le malattie cardiovascolari hanno fatto rilevare legami di causalità inconsistenti con l'AMD[29].

Le drusen grandi, in particolare se associate ad alterazioni dell'EPR, invece, sono state riconosciute come fattore di rischio per la progressione dell'AMD[30].

L'atrofia geografica si evidenzia nello stadio finale della Dry AMD, seconda causa più comune di deficit visivi severi dopo la Wet AMD[31].

Com'è noto da tempo è caratterizzata dal graduale allargamento delle chiazze atrofiche (patches) a discapito delle cellule dell'EPR, coinvolgendo cellule neurosensoriali e coriocapillare, rispettivamente sopra e sotto l'EPR [32].

Il coinvolgimento bilaterale e simmetrico dell'area maculare da parte di drusen, associate a forme avanzate di AMD, è stato largamente documentato nei diversi fenotipi delle maculopatie [33, 34], e confermato anche in studi istopatologici post-mortem[35].

La fotografia a colori è stata per anni l'unica modalità d'imaging utilizzata con successo negli studi clinici ed

epidemiologici per seguire l'AMD nel tempo[36].

L'imaging fotografico è ancora un valido ed insostituibile supporto nei Report delle AMD, come vedremo in seguito. L'estrema variabilità degli aspetti riscontrabili nei fenotipi delle AMD fa emergere, tuttavia, i limiti dell'esame fotografico nel quantificare l'estensione delle aree di atrofia, e nella rappresentazione della morfologia e numero delle drusen [37].

I moderni SD-OCT offrono in vivo una nuova opportunità di diagnosi e studio nel descrivere, classificare le drusen, e determinare l'estensione dei patches nella Dry AMD[38].

Algoritmi con capacità di segmentazione nel tessuto retinico sono già disponibili, con strategie manuali ed automatizzate (Carl Zeiss Meditec Inc, Dublin, CA, USA) [39].

Sono stati eseguiti dal 2010 studi e ricerche che attestano la validità dell'analisi algoritmica con SD-OCT, con riscontro per la riproducibilità dei dati elaborati [40-42].

- B Diniz et al. (Doheny Eye Institute, Los Angeles, CA, USA) in collaborazione con alcuni studiosi di altre università, nel 2015 hanno esaminato 434 occhi di soggetti di età superiore a 50 anni con HD-OCT Cirrus Zeiss, utilizzando l'algoritmo RPE analysis (6.0.), implementato nel device per questo studio e, successivamente commercializzato dopo validazione da parte della FDA, Food and Drug Administration [43]. Sono stati presi in considerazione sesso, età, abitudine al fumo di sigaretta e pressione arteriosa sistemica. Per l'indagine sulle drusen e sulle aree di atrofia dell'EPR l'algoritmo utilizza due aree concentriche, la più

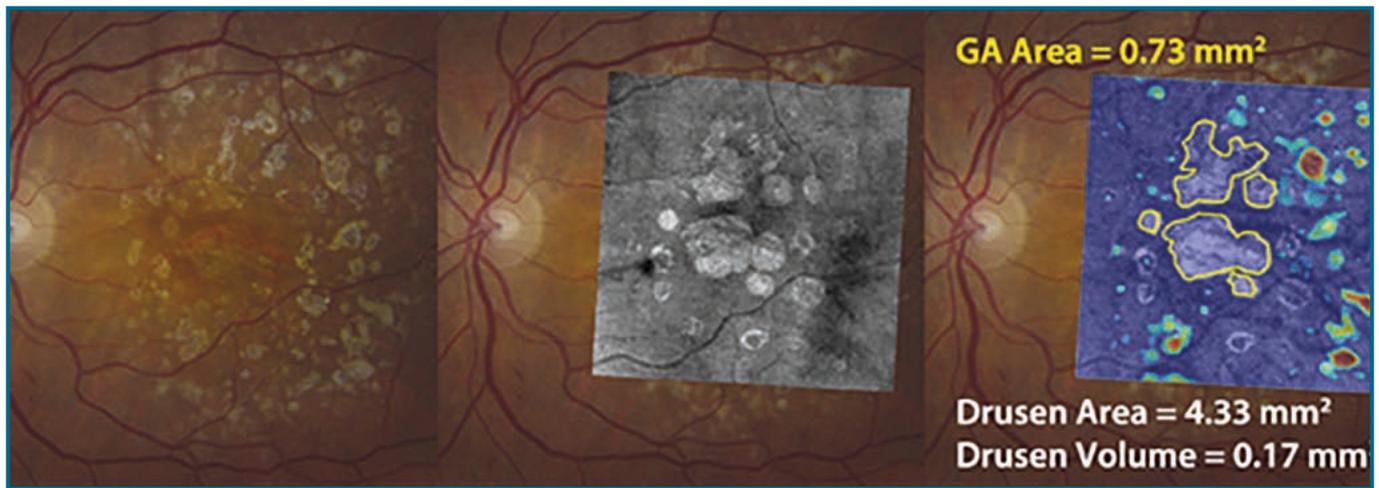


Fig. 6 - Fotografia a colori della retina; la sovrapposizione Cirrus OCT fundus evidenzia l'atrofia geografica GA; l'immagine ibrida mostra l'estensione delle GA, del volume ed estensione delle drusen. L'ultima immagine è stata eseguita utilizzando l'algoritmo di Giovanni Gregori del Bascom Plamer Eye Institute. (Brandon J. Lujan).

centrale di 3 mm (Central Circle, CC) e una seconda zona di 3-5 mm esterna alla prima (Perifoveal Ring, PR) (Fig. 5).

L'area retinica è stata indagata con scansioni 6 mm x 6 mm centrate in fovea dopo dilatazione, con protocollo scansione/volume 200 x 200 mm³; sono state prese in considerazione solo scansioni di buona qualità (signal strength > 7). Le aree di atrofia dell'EPR sono state trovate più estese tra le donne (0.63 ± 0.16 vs 0.26 ± 0.08 mm², $P = 0.05$) con incremento all'aumentare dell'età. Le drusen in zona perifoveale aumentano di estensione con l'età ($P < 0.001$); nella zona centrale rimangono stabili dopo i 70 anni (0.25 ± 0.06 mm² tra 70-79 anni contro 0.25 ± 0.07 mm² dopo 80 anni).

Molto sorprendentemente il volume delle drusen nella zona centrale (CC = 3 mm) era più ridotto dopo gli 80 anni (0.009 ± 0.003 mm³) rispetto ai soggetti tra 70-79 anni (0.02 ± 0.008 mm³) [43].

Mentre la grandezza delle drusen era simile tra il gruppo dei fumatori e non fumatori, l'area (0.29 mm², $P = 0.05$) e il loro volume (0.40 mm³, $P = 0.005$) in zona perifoveale erano correlate al tempo d'utilizzo del fumo di sigarette.

L'estensione dell'area di atrofia (0.24 mm², $P = 0.10$), delle drusen in area perifoveale (0.29 mm², $P = 0.05$) e il loro volume (0.40 mm³, $P = 0.005$) in zona perifoveale erano correlate al tempo d'utilizzo del fumo di sigarette. L'estensione dell'area di atrofia (0.24 mm², $P = 0.10$), delle drusen in area perifoveale (0.29 mm², $P = 0.05$) e il loro volume (0.40 mm³, $P = 0.005$) erano direttamente associati alla pressione arteriosa sistemica, con coinvolgimento di entrambi gli occhi dei soggetti esaminati [43].

- *Zohar Yehoshua et al.* in un loro recente lavoro affermano, a conferma di quanto detto, che la fotografia resta fondamentale nell'indagine delle drusen poiché capace, mediamente, di evidenziare aree retiniche coinvolte più estese rispetto all'analisi con SD-OCT. L'algoritmo finora utilizzato con SD-OCT riconosce, infatti, come drusen solo le deformazioni dell'EPR sopra una certa soglia, escludendo spesso drupelets, le drusen piane e i depositi drusenoidi sottoretinici (Fig. 6). L'autore termina che le due tecniche possono essere comunque complementari, aggiungendo informazioni molto utili alla diagnosi e prognosi delle AMD [44].

Ultimate Goal e Considerazioni Finali

- *Alfredo Dubra* (Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin, United States) da alcuni anni si è dedicato all'imaging in vivo dell'EPR con numerose pubblicazioni su animali e sull'uomo, insieme con alcuni collaboratori di altre università [45].

In un recente lavoro del 2016, utilizzando uno scanning laser a banda larga, ottiche adattive Adaptive Optics (AO) e angiografia all'indocianina (AO-ICG) in campo scuro (dark-field), l'autore ha investigato alcune retine di soggetti sani riuscendo ad evidenziare il mosaico dell'EPR. Sono state individuate 2209 cellule epiteliali in tre regioni d'interesse (regions of interest, ROI) scelte vicino all'area foveale, con una densità media di 5811 cellule/mm², paragonabile ad altri report che riportano valori simili su retine umane, con picchi di densità in fovea ± 7500 cellule/mm² e ± 5000 cellule/mm² ad 1° di eccentricità [46].

L'autore ha utilizzato i diagrammi di Voronoi (Georgij Voronoi, 1868-1908), un tipo di decomposizione

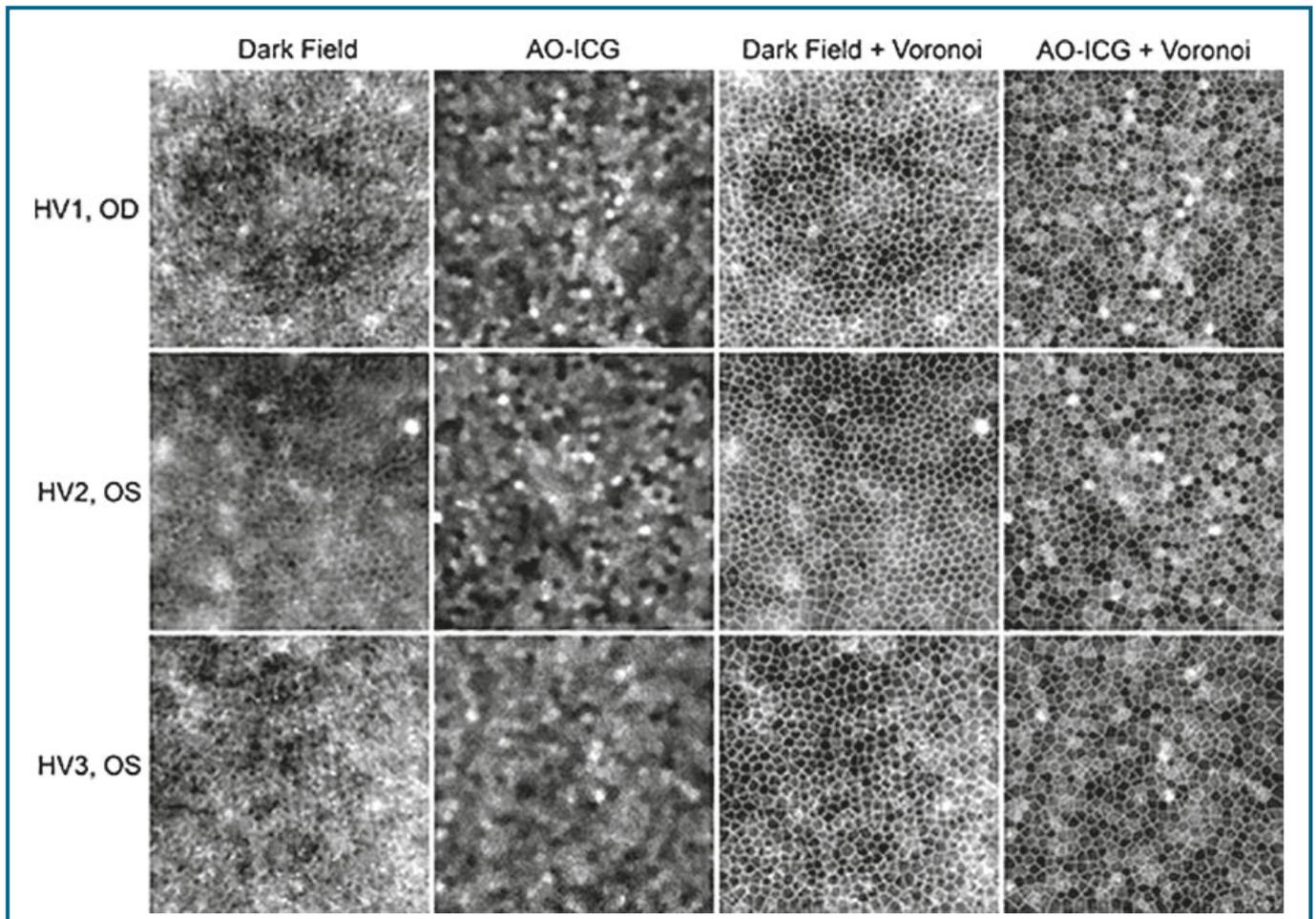


Fig. 7 - Tre imaging di retine umane, HV1, HV2, HV3, con Ottiche Adattive AO in area foveale. (Da sinistra a destra). Riflettenza dei fotorecettori con AO confocale; immagine dell'EPR con AO e DarK Field; immagine con filtro infrarosso e fluorescenza AO-ICG. Tulle le ROI (region of interest) sono state selezionate a 1° dal centro foveale, area con più alta densità di coni. (Scale bar: 50 μ m) (Johnny Tam et al.).

matematica degli spazi rispetto a determinati punti presi in considerazione, che permettono un effetto facilmente comprensibile ed iconograficamente efficace del mosaico epiteliale esaminato, molto simile all'imaging endoteliale corneale (Fig. 7).

Le cellule dell'EPR, come riferito, sono considerate elementi cellulari terminali differenziati post-mitotici. Nell'invecchiamento il loro numero diminuisce, il volume citoplasmatico aumenta e diventano spesso multinucleate, condizione biologica che possiamo definire di *"pre-apoptosi non a tempo"*. Normalmente il tappeto dell'EPR si mantiene inalterato per lunghi anni. Questo dato suggerisce l'esistenza di probabili meccanismi riparatori e/o compensatori tuttora non chiariti, che già dalla metà degli anni Settanta erano stati ipotizzati da Ts'o MO e Friedman [47,48]. E' stato descritto e riferito che i cambiamenti dell'EPR avvengono con l'aumento dell'età, aumentano con l'instaurarsi delle forme di AMD, e che le correlazioni tra le singole cellule dell'EPR e le terminazioni dei fotorecettori garantiscono il loro fisiologico

turnover. Un'alterazione di questi delicati rapporti è stata descritta tra le cause dell'AMD[49].

Recentissime ricerche valorizzano il ruolo dell'EPR come porta immunologica (gateway) della corioretina, con modalità simile all'epitelio dei plessi coroidi dell'encefalo, specie nei confronti di leucociti e monociti[50].

Il fermento scientifico intorno all'EPR, come ho cercato di evidenziare, non si è mai arrestato. Le nuove possibilità d'imaging con AO-OCT potranno sicuramente dare risposte molto efficaci nella prevenzione delle AMD.

Il ruolo dell'EPR per molti versi misterioso e indecifrabile sarà, ancora una volta, fondamentale per ogni possibile quanto auspicabile valido progresso.

Le nuove tecnologie Hi-Tech costituiranno sicuramente il mezzo necessario più efficace per ogni prossima e futura conoscenza nella patogenesi e terapia dell'AMD, dopo i doverosi quanto obbligatori riscontri biochimici-istopatologici. ■

BIBLIOGRAFIA E SITIGRAFIA

1. El-Beltagy AEFBM. Light and electron microscopic studies on the pigmented epithelium and photoreceptors of the retina of common buzzard (*Buteo buteo*). *Tissue Cell* 2015; 47: 78–85.
2. Lucente A. *EPR e l'Imaging retinico. Oftalmologia domani - N. 3 - Anno 2011*
3. Jennifer J Hill, Tammy-Lynn Tremblay, Christiane Cantin, Maureen O'Connor-McCourt, John F Kelly and Anne EG Lenferink, Glycoproteomic analysis of two mouse mammary cell lines during transforming growth factor (TGF)-beta induced epithelial to mesenchymal transition, 7thspace.com, 8 gennaio 2009. URL consultato il 21 gennaio 2009.
4. Shields JA, Shields CL, Eagle RC Jr, Singh AD: Adenocarcinoma arising from congenital hypertrophy of retinal pigment epithelium. *Arch Ophthalmol* 119:597–602, 2001.
5. Rohlich P. The interphotoreceptor matrix: electron microscopic and histochemical observations on the vertebrate retina. *Exp Eye Res.* 1970; 10: 80–6.
6. Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiol Dis.* 2004; 16: 1–13.
7. Strauss O. The retinal pigment epithelium in visual function. *Physiol Rev.* 2005; 85: 845–81.
8. Ferris FL III. Senile macular degeneration: review of epidemiologic features. *Am J Epidemiol.* 1983; 118: 132–51.
9. Binder S, Krebs I, Ralf-Dieter H, et al. Outcome of transplantation of autologous retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration: a prospective trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(11): 4151–4160.
10. Rudnicka AR, Kapetanakis VV, Jarrar Z, et al. Incidence of late-stage age-related macular degeneration in American whites: systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol.* 2015;160:85–93, e83.
11. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, et al. Prevalence of agerelated macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology.* 2006; 113:373–380.
12. Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of agerelated macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:564–72.
13. Bhutto IA, McLeod DS, Hasegawa T, Kim SY, Merges C, et al. (2006) Pigment epithelium-derived factor (PEDF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in aged human choroid and eyes with age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* 82: 99–110.
14. Oshima Y, Oshima S, Nambu H, Kachi S, Hackett SF, et al. (2004) Increased expression of VEGF in retinal pigmented epithelial cells is not sufficient to cause choroidal neovascularization. *J Cell Physiol* 201: 393–400.
15. Shirinifard A, Glazier JA, Swat M, Gens JS, Family F, Jiang Y, Grossniklaus HE - *PLoS Comput. Biol.* (2012). Adhesion Failures Determine the Pattern of Choroidal Neovascularization in the Eye: A Computer Simulation Study.
16. Glazier JA, Graner F (1993) Simulation of the differential adhesion driven rearrangement of biological cells. *Physical Review E* 47: 2128–2154.
17. (<http://www.compuCell3d.org/>).
18. Swat MH, Hester SD, Balter AI, Heiland RW, Zaitlen BL, et al. (2009) Multicell simulations of development and disease using the CompuCell3D simulation environment. *Methods Mol Biol* 500: 361–428.
19. Group MPS (1996) Occult choroidal neovascularization. Influence on visual outcome in patients with age-related macular degeneration. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 114: 400–412.
20. Al Hussaini, H., Kam, J.H., Vugler, A., Semo, M., and Jeffery, G.(2008). Mature retinal pigment epithelium cells are retained in the cell cycle and proliferate in vivo. *Mol. Vis.* 14, 1784–1791.
21. Kokkinopoulos,I, Shahabi,G., Colman,A., and Jeffery,G. (2011). Mature peripheral RPE cells have an intrinsic capacity to proliferate; a potential regulatory mechanism for age-related cell loss. *PLoS One* 6:e18921. doi:10.1371/journal.pone.0018921.
22. Bryan W. Jones, Rebecca L. Pfeiffer, William D. Ferrell, Carl B. Watt, James Tucker and Robert E. Marc. Retinal Remodeling and Metabolic Alterations in Human AMD. *Frontiers in Cellular Neuroscience* | www.frontiersin.org. April 2016 | Volume 10 | Article 103.
23. Bonilha, V.L. (2008). Age and disease-related structural changes in the retinal pigment epithelium. *Clin.Ophthalmol.*2,413- 424.doi:10.2147/oph.s2151.
24. Johannsen W. 1911. The genotype conception of heredity. *American Naturalist* 45, 129-159.
25. Ach, T., Huisingh,C., McGwin,G.Jr., Messinger,J.D., Zhang,T., Bentley,M.J., et al.(2014). Quantitative autofluorescence and cell density maps of the human retinal pigment epithelium. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 55, 4832–4841. doi:10.1167/iovs.14-14802.
26. Marc, R.E., Jones,B.W., and Watt, C.B. (2005). *Retinal Remodeling: Circuitry Revisions Triggered by Photoreceptor Degeneration.* Springer: Kluwer Academic Press Corporation.
27. Winkler, B.S., Boulton, M.E., Gottsch, J.D., and Sternberg, P. (1999). Oxidative damage and age-related macular degeneration. *Mol. Vis.* 5:32.
28. Frederick L. Ferris III, C. P. Wilkinson, Alan Bird, Usha Chakravarthy, Emily Chew, Karl Csaky, Srinivas R. Sadda, on behalf of the Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee. Article in *Ophthalmology.* January 2013. DOI:10.1016/j.ophtha.2012.10.036.Source:PubMed.
29. Butt AL, Lee ET, Klein R, Russell D, Ogola G, Warn A et al. Prevalence and risks factors of age-related macular degeneration in Oklahoma Indians: the Vision Keepers Study. *Ophthalmology* 2011; 118: 1380–1385.
30. Abdelsalam A, Del Priore L, Zarbin MA. Drusen in age-related macular degeneration: pathogenesis, natural course, and laser photocoagulation-induced regression. *Surv Ophthalmol* 1999; 44: 1–29.
31. Fleckenstein M, Adrion C, Schmitz-Valckenberg S, Göbel AP, Bindewald-Wittich A, Scholl H et al. Concordance of disease progression in bilateral geographic atrophy due to AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 5: 637–642.
32. Sunness JS. The natural history of geographic atrophy, the advanced atrophic form of age-related macular degeneration. *Mol Vis* 1999; 5: 25.
33. Roy M, Kaiser-Kupfer M. Second eye involvement in age-related macular degeneration: a four-year prospective study. *Eye* 1990; 4: 813–818.
34. Wang JJ, Mitchell P, Smith W, Cumming RG. Bilateral involvement by age related maculopathy lesions in a population. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 743–747.
35. Coffey AJ, Brownstein S. The prevalence of macular drusen in postmortem eyes. *Am J Ophthalmol* 1986; 102:164–171.
36. Yehoshua Z, Rosenfeld PJ, Gregori G, Penha F. Spectral domain optical coherence tomography imaging of dry age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010; 41(Suppl): S6–14.

segue >>>

<••• segue

37. Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Adrion C, Visvalingam S, Goebel AP, Moßner A et al. Progression of age-related geographic atrophy: role of the fellow eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 6552–6557.
38. Gregori G, Wang F, Rosenfeld PJ, Yehoshua Z, Gregori NZ, Lujan BJ et al. Spectral domain optical coherence tomography imaging of drusen in non-exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2011; 118: 1373–1379.
39. Chiu SJ, Izatt JA, O'Connell RV, Winter KP, Toth CA, Farsiu S. Validated automatic segmentation of AMD pathology including drusen and geographic atrophy in SD-OCT images. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 53–61.
40. Gregori G, Wang F, Rosenfeld PJ, Yehoshua Z, Gregori NZ, Lujan BJ et al. Spectral domain optical coherence tomography imaging of drusen in non-exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2011; 118: 1373–1379.
41. Nittala M, Ruiz-Garcia H, Sadda SR. Accuracy and reproducibility of automated drusen segmentation in eyes with non-neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 8319–8324.
42. Yehoshua Z, Garcia Filho CA, Penha FM, Gregori G, Stetson PF, Feuer WJ et al. Comparison of geographic atrophy measurements from the OCT fundus image and the sub-RPE slab image. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2013; 44: 127–32.
43. B Diniz, DC Rodger, VR Chavali, T MacKay, SY Lee, D Stambolian and SVR Sadda. Drusen and RPE atrophy automated quantification by optical coherence tomography in an elderly population. *Eye* (2015) 29, 272–279, 2015.
44. Zohar Yehoshua, Giovanni Gregori, Srinivas R. Sadda, Fernando M. Penha, Raquel Goldhardt, Muneeswar G. Nittala, Ranjith K. Konduru, William J. Feuer, Pooja Gupta, Ying Li, and Philip J. Rosenfeld. Comparison of Drusen Area Detected by Spectral Domain Optical Coherence Tomography and Color Fundus Imaging.
45. Johnny Tam, Jianfei Liu, Alfredo Dubra, and Robert Fariss. In Vivo Imaging of the Human Retinal Pigment Epithelial Mosaic Using Adaptive Optics Enhanced Indocyanine Green Ophthalmoscopy. *iovs.arvojournals.org j ISSN: 1552-5783*.
46. Ach T, Huisinigh C, McGwin G, et al. Quantitative autofluorescence and cell density maps of the human retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:4832–4841.
47. Ts'o MO, Friedman E (1967) The retinal pigment epithelium. I. Comparative histology. *Arch. Ophthalmol.* 78, 641–649.
48. Ts'o MO, Friedman E (1968) The retinal pigment epithelium. 3. Growth and development. *Arch. Ophthalmol.* 80, 214–216.
49. Mei Chen, Dinusha Rajapakse, Monika Fraczek, Chang Luo, John V. Forrester and Heping Xu. Retinal pigment epithelial cell multinucleation in the aging eye – a mechanism to repair damage and maintain homeostasis. *Aging Cell* (2016) 15, pp436–445.
50. Benhar I, Reemst K, Kalchenko V, Schwartz. The retinal pigment epithelium as a gateway for monocyte trafficking into the eye. *MEMBO J.* 2016 Jun1;35(11):1219-35.doi: 10.15252/embj.201694202. Epub 2016 Apr 22.

Gli occhi di un campione: luci ed ombre

Francesco Scuderi

intervista a cura di Odile Correnti

Mi chiamo Francesco Scuderi, vivo a Catania e per tanti anni ho onorato la mia splendida città grazie ai risultati sportivi conseguiti nel mio percorso di atleta velocista della Federazione Italiana di Atletica Leggera.

La mia carriera agonistica è stata coronata da DIECI Titoli Italiani Assoluti nei 100 mt con un personale di 10"19, oltre a molteplici partecipazioni alle manifestazioni Europei e Mondiali con 23 presenze con la maglia della Nazionale Italiana.

All'apice della mia carriera c'è una indimenticabile partecipazione alle Olimpiadi di Sydney nel 2000 in cui corsi una storica finale olimpica con la staffetta 4x100mt, e da una medaglia di bronzo conquistata ai Campionati Mondiali Juniores del 1996 a Sydney, un risultato prestigioso ad una manifestazione mondiale che ancora oggi rappresenta un vanto per l'Italia.

Da molti statistici e addetti ai lavori sono considerato il miglior talento azzurro dello sprint puro di tutti i tempi, inserito con merito nella Hall of Fame dell'atletica italiana.

Purtroppo, nel momento migliore della mia carriera, in vista delle Olimpiadi di Atene 2004, fui costretto ad interrompere bruscamente la preparazione agonistica, perché colpito da una sindrome terribile denominata MORBO DI BEHÇET.

La malattia di Behçet è un raro e complesso disordine multi-sistemico, su base autoimmune, coinvolgente i vasi sanguigni di piccolo e grande calibro.

Si tratta di una vasculite cronica / recidivante con interessamento multiorgano, potenzialmente fatale, nel 30-70% dei casi caratterizzata da un coinvolgimento oculare consistente in un'uveite non granulomatosa che può compromettere gravemente la visione e portare addirittura a cecità legale fino al 25% dei pazienti.

La malattia ha iniziato a manifestarsi nell'ottobre del 2003 e, tra i sintomi dolorosi e invalidanti, la cecità causata dall'uveite bilaterale è stata in assoluto la più drammatica.

I contorni delle cose diventavano sempre più sfocati, fino a confondersi totalmente.

Il mio mondo di gloria sportiva, successi e riconoscimenti si era ridotto ad un insieme caotico di luci ed ombre.

Ad aggravare il mio stato di salute anche gli altri sintomi associati: ulcere orali, epididimite, eritema nodoso, tromboflebite, disturbi gastro-intestinali, dolori articolari e papulopustole.

Il Morbo di Behçet fino a qualche anno fa era una malattia poco conosciuta nella sua totalità, esordendo con svariati sintomi, non sempre collegati tra loro dai medici che mi hanno visitato.

Per oltre 14 mesi, nonostante terapia cortisonica e immunosoppressiva, sono stato tediato da sintomi gravi e dolorosi senza una vera diagnosi, giunta finalmente nel 2005 quando, grazie alla terapia sperimentale proposta dal Prof. Ignazio OLIVIERI, responsabile

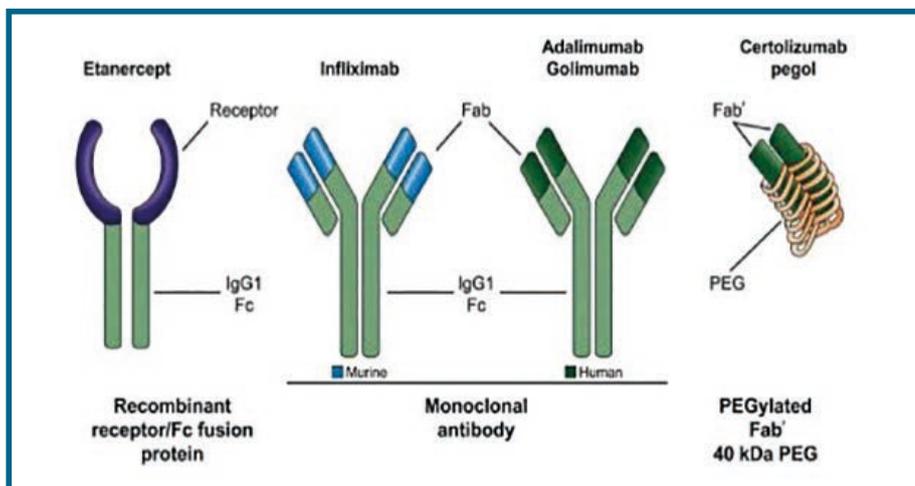
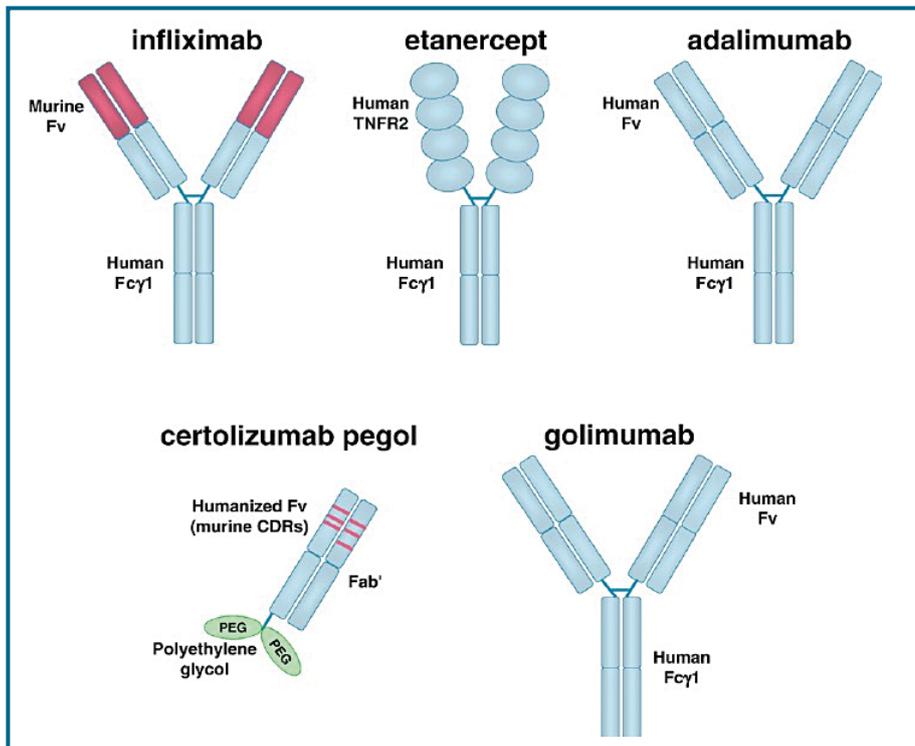
del reparto di U.O. di Reumatologia del "San Carlo" di Potenza, sono riuscito a tenere sotto controllo la malattia ed a riprendermi dalle gravi compromissioni oculari e da tutti gli altri effetti invalidanti causati dal Morbo di Behçet.

Dal 2005 al 2012 mi sono sottoposto ciclicamente alla somministrazione di farmaco biologico per via endovenosa, associando anche una terapia immunosoppressiva per via orale, con conseguente progressiva remissione della malattia.

In considerazione del periodo di remissione dovuta alla somministrazione del farmaco biologico con conseguente



Francesco Scuderi



Differenze strutturali degli inibitori TNF alfa che agiscono mediante sequestro del TNF in forma attiva, con formazione di complessi e blocco dell'interazione con i recettori del TNF solubili e di membrana

apparente ritorno ad un normale stato di salute e benessere fisico e, in mancanza di protocolli terapeutici specifici per la malattia suddetta, il Prof. Olivieri decise di interrompere la terapia sperimentale.

Purtoppo la cronicità della malattia mi ha nuovamente investito con recidive nella primavera del 2014 e comparsa di eritema nodoso, tromboflebite, papulopustole ed epididimite. A questo quadro clinico si aggiungevano le tipiche manifestazioni della enteroartrite quali artralgie alle caviglie e alle ginocchia e dolori notturni lombosacrali.

Visto il peggioramento clinico e il successivo aggravamento della recidiva, il prof. Olivieri decideva nel gennaio 2015 la ripresa ciclica del farmaco biologico che ha consentito di

raggiungere uno stato di "quiescenza clinica".

Oggi, grazie a continui esami e con una adeguata terapia assicurata dalla Struttura Ospedaliera A.R.N.A.S. Garibaldi di Catania, presso il reparto di Reumatologia gestito dalla Prof.ssa Elisabetta Battaglia, ho potuto incredibilmente riprendere in mano la mia vita.

Il Morbo di Behçet è una malattia cronica e mi costringe pertanto a sottopormi a cicli di cura farmacologica e a continui controlli clinici e strumentali, al fine di mantenere una "quiescenza clinica" e un "apparente stato di buona salute".

Se non curato e tenuto sotto controllo correttamente e continuamente, coadiuvato dalla permanenza in ambienti a basso rischio biologico, rischio recrudescenze cliniche anche molto gravi.

Il ritorno alla salute, nel maggio del 2005, è coinciso con il rientro alle gare agonistiche, un risultato più unico che raro fino a quel momento, dimostrando che una diagnosi precoce e l'uso di una terapia farmacologica con farmaci biologici può determinare una interruzione decisiva della malattia.

Pertanto la comunità medica ha deciso di sfruttare la notorietà della mia vicenda sportiva ed umana per presentare una ricerca medico-scientifica all'attenzione delle istituzioni che hanno di fatto garantito l'accesso al farmaco a tutti i malati di

Behçet.

Da quel momento sono diventato un testimonial dell'Associazione Italiana Malati di Behçet (S.I.M.B.A.) e ho partecipato a molti convegni medico-scientifici, ho rilasciato interviste ai principali giornali nazionali quali: Gazzetta dello Sport, Tutto Sport, Corriere dello Sport, e riviste quali "Ok Salute".

Molte anche le trasmissioni televisive tra le quali: Storie di Medici e di Pazienti (Mediaset), Check-Up Salute (Rai), Indignato Speciale (Mediaset), Tutta Salute (Rai), in cui ho rappresentato tutti i valori sportivi ed umani della mia odissea, dimostrando sensibilità e solidarietà verso coloro che sono colpiti da questa terribile malattia.

Cosa sono i farmaci biologici?

di Odile Correnti*, Elisabetta Battaglia**, Maria Ilenia De Andres***

* Dirigente Medico UOC Oftalmologia ARNAS Garibaldi

** Responsabile UOD Reumatologia ARNAS Garibaldi

*** Dirigente medico UOD Reumatologia ARNAS Garibaldi

Con la dizione "farmaci biologici" si indicano tutti quei farmaci "biotecnologici" di nuova generazione, ottenuti attraverso sofisticate procedure di DNA ricombinante, studiati per agire soltanto su una singola struttura (che si tratti di una proteina, un recettore o anche una sequenza di DNA) aumentando l'efficacia della terapia e riducendo, allo stesso tempo, gli effetti indesiderati.

Sono prodotti a partire da proteine presenti nel nostro organismo che vengono modificate in laboratorio. Di solito si tratta di "riprogrammare" anticorpi (ma non soltanto) in modo tale da renderli attivi soltanto su un determinato bersaglio.

A oggi sono disponibili farmaci biologici contro malattie autoimmuni (per esempio lupus, artrite reumatoide, psoriasi), malattie infiammatorie croniche dell'intestino (quali il morbo di Crohn e la rettocolite ulcerosa) e alcuni tipi di tumore (soprattutto quelli della mammella, del fegato, del rene e del colon). L'obiettivo dei farmaci biologici è quello di raggiungere le cellule o le strutture malate, agendo direttamente su queste senza danneggiare le cellule sane.

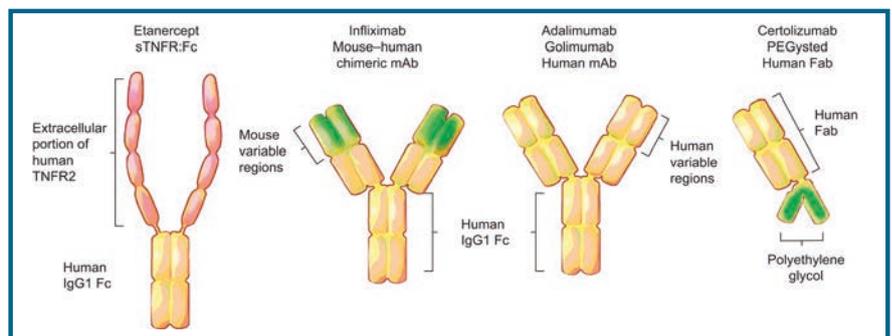
Per ottenere questo obiettivo si è pensato di potenziare le difese del nostro organismo, e cioè gli anticorpi, modificandoli in modo tale da renderli capaci di riconoscere come aggressori le strutture malate (cellule tumorali) o le proteine coinvolte nel processo patologico. Come nel caso dei farmaci studiati per trattare malattie autoimmuni, quali l'artrite reumatoide, che sono programmati per "attaccare" le citochine pro-infiammatorie rilasciate dalle cellule infiammate, in modo da bloccare l'infiammazione.

I farmaci biologici finora più utilizzati nelle patologie infiammatorie sono gli inibitori del TNF- α (Tumor Necrosis Factor alfa), citochina che svolge un ruolo centrale in numerose patologie infiammatorie croniche, come l'artrite reumatoide, l'artrite psoriasica e la spondilite anchilosante. Gli inibitori del TNF- α attualmente disponibili fanno parte di due classi differenti: gli anticorpi monoclonali (infliximab e adalimumab) e i recettori solubili (etanercept).

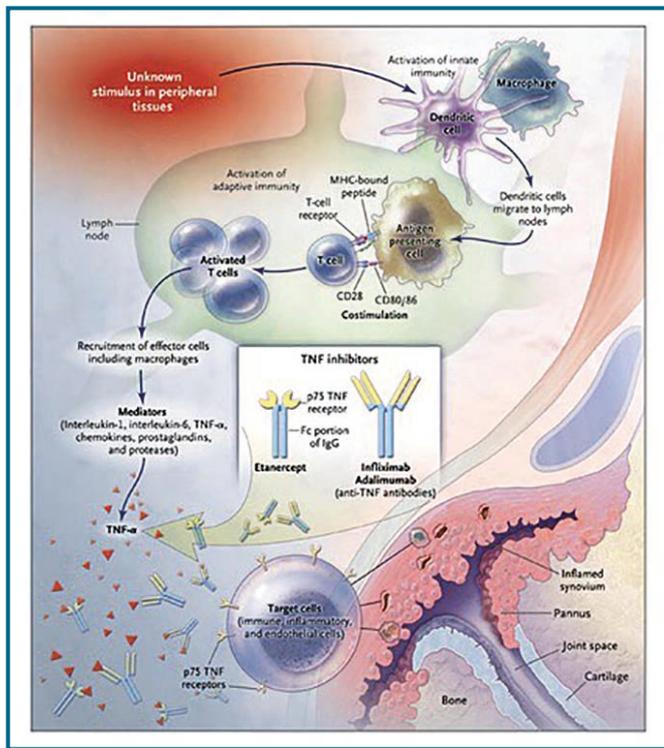
A questi si aggiungono i farmaci che antagonizzano gli effetti della interleuchina 1 (anakinra), citochina pro-infiammatoria simile al TNF- α , gli antagonisti dell'interleuchina 6 (tocilizumab) e quelli che agiscono riducendo il numero di linfociti B circolanti (rituximab) o riducendo l'attivazione dei linfociti T (abatacept).

Indicazioni

I farmaci biologici si sono dimostrati efficaci in diverse



Infliximab è un anticorpo monoclonale chimerico costituito da una regione variabile murina legata ad una regione costante IgG1 umana, mentre golimumab e adalimumab sono anticorpi monoclonali di origine umana ricreati mediante la tecnica del DNA ricombinante, e certolizumab è un frammento Fab di anticorpo ricombinante umanizzato coniugato con polietilenglicole. Etanercept è l'unico recettore solubile del TNF alfa attualmente disponibile ed è una proteina di fusione tra il frammento Fc di una IgG1 umana ed il dominio extracellulare del recettore p75 del TNF.



Ruolo chiave del TNF alfa nella patogenesi delle malattie infiammatorie immunomediate e azione degli inibitori del TNF alfa

malattie reumatiche: artrite reumatoide (utilizzati in combinazione con i farmaci antireumatici di fondo), spondilite anchilosante e artrite psoriasica, sebbene i pazienti ai quali prescriverli debbano essere accuratamente selezionati.

In molte altre malattie infiammatorie croniche diverse non esiste ancora una precisa indicazione autorizzata ma l'uso dei farmaci biologici è, anche in questi casi, in aumento.

Negli ultimi anni sono stati condotti numerosi studi per valutare l'efficacia di tali farmaci sui tumori con risultati molto incoraggianti. È possibile che in futuro questi agenti diventino una valida opzione terapeutica anche per altri disturbi, come alcune forme di vasculite.

Effetti collaterali

A oggi sono stati trattati con farmaci biologici migliaia di pazienti nei quali è stata dimostrata sicurezza di impiego, almeno nel breve e medio termine.

L'effetto indesiderato più frequente dei farmaci biologici che agiscono sull'infiammazione è la comparsa di infezioni dovuta alla riduzione delle risposte immunitarie indotta dai farmaci biologici.

Nella maggior parte dei casi si tratta comunque di infezioni non gravi, sebbene esista anche il rischio di infezioni severe, tra cui la riattivazione della tubercolosi in pazienti con infezione latente.

Sono riportate anche reazioni quali arrossamento, prurito e gonfiore nella sede di iniezione del farmaco o crisi vasomotorie durante l'infusione endovenosa.

In alcuni casi è stata osservata la comparsa di autoanticorpi che, solo in una minoranza di pazienti, si è associata a manifestazioni tipiche di una malattia autoimmune.

Per quanto concerne i farmaci utilizzati nei tumori, gli effetti collaterali sono legati all'azione sui differenti recettori.

In particolare si evidenziano effetti di tipo cutaneo per i farmaci che agiscono sui recettori dell'Epidermal Growth Factor e di tipo cardiovascolare per gli inibitori del Vascular Endothelial Growth Factor.

Infine sono possibili anche effetti indesiderati di tipo metabolico difficili da spiegare in base al meccanismo d'azione dei farmaci in questione.

HUMIRA

Nel caso specifico del nostro paziente il farmaco biologico utilizzato è Humira, contenente il principio attivo "adalimumab". È una soluzione iniettabile contenente 40 mg di adalimumab disponibile in flaconcino, in siringa pre-riempita o in penna pre-riempita.

Il principio attivo di Humira, adalimumab, è un anticorpo monoclonale, progettato per legarsi a un messaggero chimico presente nell'organismo, il fattore di necrosi tumorale (TNF), responsabile dell'infiammazione.

Humira è un farmaco antinfiammatorio indicato attualmente "on label" per il trattamento dei seguenti gruppi di pazienti:

- adulti affetti da artrite reumatoide attiva, da moderata a grave, che non hanno risposto adeguatamente ad altre terapie, e adulti affetti da artrite reumatoide grave e progressiva non trattata in precedenza con metotressato. Humira è somministrato in combinazione con metotressato, o da solo se il paziente non può assumere metotressato;
- adolescenti di età compresa tra i 13 e i 17 anni, affetti da artrite idiopatica giovanile poliarticolare che non hanno risposto in modo adeguato ad altri trattamenti. Humira è somministrato in combinazione con metotressato, o da solo se il paziente non può assumere metotressato;
- adulti affetti da artrite psoriasica attiva e progressiva che non hanno risposto adeguatamente ad altre terapie;
- adulti affetti da spondilite anchilosante grave e attiva in cui la risposta ad altri trattamenti non è risultata adeguata;
- adulti affetti da malattia di Crohn grave e attiva che

- non hanno risposto adeguatamente ad altre terapie;
- adulti affetti da psoriasi che non hanno risposto adeguatamente ad altre terapie.

La dose raccomandata di Humira è di 40 mg somministrata attraverso un'iniezione praticata ogni due settimane per via sottocutanea ; tuttavia per la malattia di Crohn e la psoriasi, si somministra una dose iniziale di 80 mg, seguiti da 40 mg ogni due settimane. I pazienti che necessitano una risposta più rapida alla malattia di Crohn possono iniziare il trattamento con due dosi più elevate (160 mg seguiti da 80 mg), sebbene ciò possa accrescere il rischio di effetti indesiderati.

Nel corso del trattamento con Humira, ai pazienti possono essere somministrati corticosteroidi e altri antinfiammatori.

I più frequenti effetti collaterali sono infezioni dell'apparato respiratorio, leucopenia, cefalea, dolore addominale, nausea, vomito, eruzione cutanea, dolori muscoloscheletrici e reazioni nel sito di iniezione.

Da uno studio retrospettivo del 2014 su 12 pazienti affetti da malattia di Behcet pubblicato su *Clinical and Experimental Rheumatology* 2014, è emerso che l'adalimumab rappresenta un'opzione molto sicura ed efficace per il trattamento dei pazienti che presentano uveite grave e resistente associata alla malattia di Behcet, in quanto si è rivelato in grado di fornire un controllo adeguato e duraturo dell'infiammazione oculare.

La prognosi visiva di questi pazienti tende a essere grave a causa dell'andamento recidivante dell'uveite, nella quale gli episodi ricorrenti di infiammazione oculare portano ad alterazioni strutturali che possono determinare un danno visivo importante fino alla cecità se non viene effettuato un trattamento adeguato e tempestivo. Il TNF alfa è una citochina infiammatoria che, in base a molte evidenze sperimentali, potrebbe essere implicata nello sviluppo e nella persistenza dell'infiammazione oculare nella malattia di Behcet.

Tra gli altri anti-TNF, l'etanercept non solo non è risultato efficace contro l'uveite, ma ha dimostrato addirittura di acuirne la gravità, mentre l'infliximab, a causa della sua natura chimerica, tende a perdere efficacia dopo un po' di tempo.

Pertanto gli autori hanno rivolto l'attenzione su un altro anti-TNF, adalimumab, come nuovo approccio terapeutico strategico, alternativo agli immunosoppressori tradizionali, in un piccolo gruppo di pazienti affetti da uveite grave legata alla malattia di Behcet.

A tale scopo hanno analizzato retrospettivamente dati clinici relativi a 22 occhi di 12 pazienti trattati con adalimumab 40 mg per via sottocutanea, una volta ogni 2

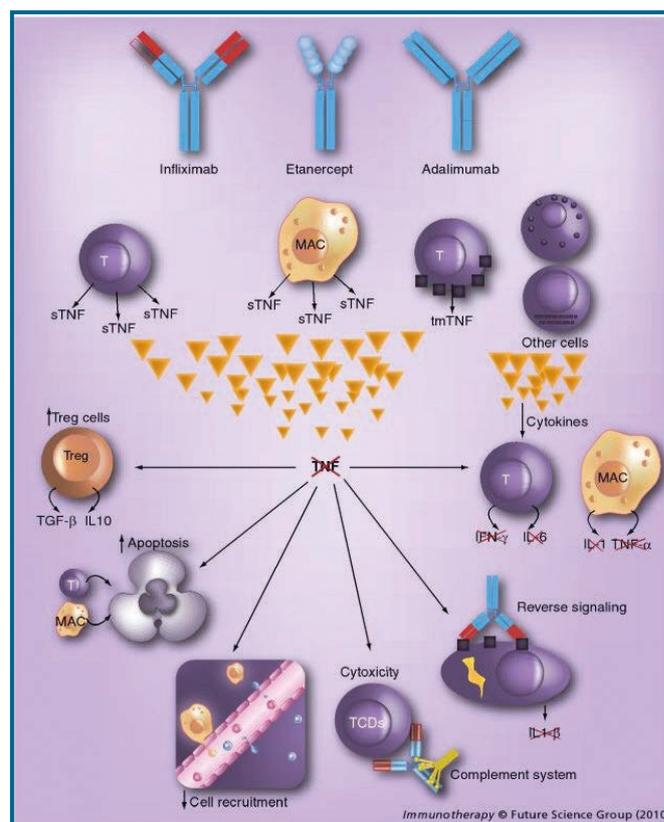
settimane, in aggiunta alla terapia immunosoppressiva tradizionale in atto, otto dei quali passati a adalimumab dopo il fallimento della terapia con infliximab.

Gli outcome principali comprendevano l'attività infiammatoria oculare, la frequenza degli attacchi di uveite e la capacità di far ridurre il consumo di steroidi. Tra gli outcome secondari figuravano le variazioni della migliore acuità visiva corretta (BCVA), l'impatto sulla terapia immunosoppressiva tradizionale e gli effetti collaterali correlati ad adalimumab.

L'età media dei pazienti (11 maschi e 1 femmina) all'esordio della malattia era di 24,34 anni ($\pm 8,62$ SD). Il coinvolgimento oculare era bilaterale nell'83% dei casi e nella maggior parte dei casi (per la precisione, nel 68% degli occhi) consisteva in panuveite.

Dopo un follow-up medio di 21 mesi ($\pm 9,63$ SD), tutti i pazienti tranne uno (il 92%) hanno ottenuto una remissione dell'uveite, con un miglioramento della BCVA almeno in un occhio.

In media, gli attacchi di uveite si sono ridotti da 2 a 0,42 durante la terapia con adalimumab ($P < 0,001$) e la dose giornaliera di steroidi è stata gradualmente ridotta in tutti i pazienti che hanno risposto ad adalimumab, fino ad arrivare in sette casi alla sospensione



Potenziati meccanismi d'azione degli inibitori del TNF alfa nelle malattie infiammatorie immunomediata (MAC macrophage; sTNF solubile TNF alfa; T: T cell; TCD : CD4 T cell; tmTNF alfa: transmembrane TNFalfa; Treg: T regulatory cell

completa di questi farmaci, e il dosaggio medio è passato da 26,87 a 3,33 mg/die ($P = 0,002$).

Inoltre, nel 64% dei pazienti che hanno risposto al biologico, la terapia immunosoppressiva tradizionale è stata sospesa grazie al raggiungimento della remissione clinica prolungata ottenuta con il solo adalimumab.

Nel periodo di osservazione, sottolineano gli autori, contrariamente a quanto accade di norma con gli anti-TNF, nessun paziente ha sviluppato effetti collaterali correlati durante la somministrazione di adalimumab, che ha mostrato un eccellente profilo di sicurezza.

“Nei nostri pazienti, adalimumab ha permesso un controllo soddisfacente dell’infiammazione oculare e delle ricadute, stabilizzando il decorso clinico e migliorando la prognosi visiva” concludono i ricercatori.

Inoltre, aggiungono, “anche in accordo con le raccomandazioni recenti di gruppi di esperti, adalimumab potrebbe essere considerato un’opzione molto sicura ed efficace per il trattamento di pazienti con uveite di Behçet refrattaria agli immunosoppressori tradizionali e a infliximab, e addirittura l’anti-TNF di prima scelta, visto il basso rischio di sviluppare anticorpi anti-chimerici e quindi perdere di efficacia”. Ovviamente, precisano, occorrono “studi controllati e randomizzati, più ampi e con un follow up più lungo”, per delineare meglio il profilo di efficacia e sicurezza di adalimumab in pazienti affetti da uveite di Behçet grave.

Anche da altro studio retrospettivo pubblicato su *Ocular Immunology and Inflammation* nel 2016, condotto su 21 pazienti affetti da uveite non infettiva, prevalentemente associata alla malattia di Bechet, si evince l’efficacia della terapia anti TNF alpha, come outcome primario, nel controllo dell’infiammazione oculare a breve e lungo termine, associata ad un alto tasso di

completa remissione clinica e come outcomes secondari nel miglioramento dell’acuità visiva, nella riduzione dell’edema maculare, nella modifica di posologia di altre terapie associate e negli effetti avversi.

Conclusioni

Allo stato attuale non è facile stabilire quale sia la terapia migliore per forme specifiche di uveite in quanto per molti agenti farmacologici non esistono ancora studi clinici controllati randomizzati a dimostrarne efficacia, sicurezza e tollerabilità. Spesso il giudizio sul loro impiego nella pratica clinica si basa su studi casi-controllo, opinione di esperti.

E’ decisamente difficile tracciare un confine netto e preciso tra le terapie definibili come ‘gold standard’ e quelle ‘in fase di sviluppo’.

Per ottenere risultati soddisfacenti sia per il medico che per il paziente, l’oftalmologo che si occupa di uveiti deve considerare e trattare il paziente in tutte le sue manifestazioni, non tentare soltanto di eradicare l’uveite. Si tratta di una visione “olistica” di basilare importanza per la buona riuscita del trattamento.

Il paziente va considerato da ogni punto di vista (età, aspettativa di vita, fattori sociali, grado culturale, compliance al trattamento, allergie, comorbidità sistemiche e oculari, terapie sistemiche in atto).

Altresì deve essere preventivamente ed adeguatamente informato su potenziali benefici, rischi, complicanze e alternative al trattamento proposto, e deve sottoscrivere il consenso informato al trattamento, sempre e comunque, a maggior ragione se si tratta di farmaci off-label per il trattamento di uveiti, la cui efficacia è dimostrata in letteratura scientifica esclusivamente mediante case reports e case series. ■

BIBLIOGRAFIA

1. E. Interlandi, P. Leccese, I. Olivieri, L. Latanza E. Adalimumab for treatment of severe Behçet’s uveitis: a retrospective long-term follow-up study. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2014.
2. LaMattina KC, Goldstein DA. Adalimumab for the treatment of uveitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Mar;13(3):181-188.
3. Santos-Gómez M1, Calvo-Río V1, Blanco R2, Beltrán E3, Mesquida M4, Adán A4, Cordero-Coma M5, García-Aparicio ÁM6, Valls Pascual E7, Martínez-Costa L7, Hernández MV4, Hernandez Garfella M3, González-Vela MC1, Pina T1, Palmou-Fontana N1, Loricera J1, Hernández JL1, González-Gay MA8. The effect of biologic therapy different from infliximab or adalimumab in patients with refractory uveitis due to Behçet’s disease: results of a multicentre open-label study. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Sep-Oct;34(6 Suppl 102):S34-S40.
4. Mercier AE1, Ribeiro E2, Korobelnik JF1,3,4, Delyfer MN1,3,4, Rougier MB1. Efficacy of Anti-TNF- α Therapy for the Treatment of Non-infectious Uveitis: A Retrospective Study of 21 Patients. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016 Oct 24:1-8.
5. Balevic SJ1, Rabinovich CE1. Profile of adalimumab and its potential in the treatment of uveitis. *Drug Des Devel Ther*. 2016 Sep 19;10:2997-3003.
6. Levy-Clarke G1, Jabs DA2, Read RW3, Rosenbaum JT4, Vitale A5, Van Gelder RN6. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology*. 2014 Mar;121(3):785-96.
7. Sánchez-Cano D1, Callejas-Rubio JL, Ruiz-Villaverde R, Ríos-Fernández R, Ortego-Centeno N. Off-label uses of anti-TNF therapy in three frequent disorders: Behçet’s disease, sarcoidosis, and noninfectious uveitis. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:286857.

Aggiornamento elenco farmaci orfani

Del tutto recentemente (ottobre 2016), orpha.net, il portale in Internet dedicato alle malattie rare e ai farmaci "orfani", ha aggiornato la lista dei farmaci che hanno diritto ad essere classificati come "orfani" [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/IT/elenco_dei_farmaci_orfani_in_europa.pdf].

Può essere utile ricordare che la EC classifica come "farmaci orfani":

i. *prodotti destinati alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia di un'affezione rara oppure medicinali destinati alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia di un'affezione che comporta una minaccia per la vita o di un'affezione seriamente debilitante ma che non sarebbe sufficientemente redditizia da compensare l'investimento realizzato;*

oppure

ii. *nell'UE non esiste una terapia soddisfacente per l'affezione in questione oppure, se tale terapia esiste, il medicinale in questione avrà effetti benefici significativi per le persone colpite da tale affezione.*

Poiché in questo elenco sono elencati farmaci che molto raramente l'oculista utilizza, e per malattie che difficilmente si incontrano nella pratica quotidiana, penso sia cosa utile andare a "spulciare" questo elenco ed enucleare quanto può essere di nostro interesse.

Per quanto riguarda i farmaci orfani di stretto interesse specialistico, ho trovato i seguenti (sempre che non me ne sia sfuggito qualcuno in un elenco molto esteso):

- *Holoclar: cellule epiteliali autologhe della cornea umana espanse ex vivo. Data di ottenimento dell'AIC 2015, produttore Chiesi*
- *Ozurdex : Desametasone Terapia delle uveiti posteriori non infettive Data di ottenimento dell'AIC 2010, produttore Allergan*
- *Avastin Bevacizumab Non è classificato come farmaco per malattie oculari, ma solo per alcune forme di CA. Data di ottenimento dell'AIC 2005 produttore Roche*
- *Raxone: Idebenone. Terapia della riduzione del visus negli adolescenti e nei pazienti adulti con Neuropatia Ottica ereditaria di Leber Data di ottenimento dell'AIC 2015 produttore Santera Pharmaceuticals*

Nell'elenco sono poi riportati alcuni farmaci che, sebbene non abbiano una precisa indicazione per malattie oculari, potrebbero in casi rari e selezionati essere utilizzati anche dall'oculista:

- *FIRDAPSE : amifampridina. Terapia sintomatica della sindrome miastenica di Lambert-Eaton*
- *HETLIOZ: Tasimelteon. Terapia del Non-24-Hour Sleep-Wake disorder negli adulti totalmente ciechi*
- *VYNDAQEL Tafamidis Terapia della amiloidosi "trentheretin" (trasporto della tirosina e del retinolo) in pazienti adulti con polineuropatia sintomatica*

A breve commento di questi dati, mi sembra utile sottolineare che Avastin, pur essendo compreso nella lista, lo è solo per neoplasie sistemiche e non per utilizzo intravitreale nella DMLE. Inoltre, nell'elenco sono presenti decine di farmaci per neoplasie d'organo e del sangue che, qualora lo stato oculare del paziente lo richiedano, potrebbero essere utilizzate anche dagli oculisti.

Quali vantaggi dà ad un farmaco (e a chi lo produce) l'inserimento nella lista dei farmaci "orfani"?

Se la valutazione rischio/beneficio è positiva viene concessa un'autorizzazione all'immissione in commercio. Pertanto, nel momento in cui è concessa l'autorizzazione all'immissione in commercio conformemente alla legislazione dell'UE, il prodotto è ritenuto essere un «metodo soddisfacente» e pertanto "salta" tutto l'usuale iter di sperimentazione che normalmente viene richiesto dalle agenzie nazionali del farmaco. Inoltre, e non è vantaggio da poco, un medicinale autorizzato anche in un solo Stato membro dell'UE è ritenuto in generale «autorizzato nella Comunità [Unione europea]». Non è necessario che disponga di un'autorizzazione dell'Unione o che sia autorizzato in tutti gli Stati membri. Da ultimo, ma non per questo poco importante, è motivo di giustificato orgoglio per la nostra ricerca e industria farmaceutica l'inserimento di Holocare in questa lista. E mi sembra giusto ricordare che gran parte del merito per la messa a punto di Holocare va ai ricercatori Michele De Luca e Graziella Pellegrini e all'oculista Paolo Rama.

Buone notizie da un collega africano

di Paolo Angeletti

Quando ho ricevuto il rapporto annuale di Fremba da Kankan, Guinea Conakry, non mi sono stupito. Ricevo i suoi rapporti annuali da ormai dieci anni e conosco gli incredibili risultati che questo giovane collega ottiene in condizioni che a me sembrano eroiche.

Lui è il primario del servizio di oftalmologia dell'ospedale di Kankan, città di 400.000 abitanti nell'Alta Guinea. E' anche l'unico oculista che, aiutato da un paio d'infermieri specializzati in oftalmologia, si fa carico della salute oculare di più di due milioni di abitanti.

Raggiungerlo non è facile. Nel 2003 la strada per Kankan, appena rifatta, consentiva di raggiungere la città in 5 ore ma già dal 2005, saltato il sottile strato di asfalto, era diventata un rosario di buche. Adesso, mi dicono, ci vogliono quattordici ore per arrivare a destinazione.

Come nel resto della Guinea, anche a Kankan, l'elettricità è un lusso che si paga fornendosi del generatore. Idem per l'acqua: uno se la compra. Non è difficile immaginare come si lavori in un ospedale dello stato dove, tra parentesi, lo stipendio di un medico specialista non credo superi i 50 Euro al mese.

Chi ha avuto la pazienza di leggere i miei articoli su O.D., ricorderà che ciò che ho appena detto, rende la formazione locale di medici e paramedici, compito estremamente difficile.

Il rapporto annuale del Dott. Fremba Camara è veramente sbalorditivo e contiene delle chicche che necessitano di spiegazione. Fremba è bravissimo nell'ottenere con la tecnica manuale detta SICS, di estrazione della cataratta dei risultati funzionali che non hanno niente da invidiare ai nostri, a tal punto che chiama la sua tecnica chirurgica "faco sostitutiva".

Segnalo anche un'altra rarità: Fremba opera il glaucoma cronico semplice, eseguendo la trabeculectomia. Ne opererebbe di più, dice, se potesse valersi di un perimetro per valutare meglio i suoi glaucomi.

La rarità non è che Fremba operi i glaucomi, bensì che



lui sia l'unico oculista che opera i glaucomi nell'Africa Occidentale e Centrale, sottoregioni che hanno la più alta prevalenza di glaucoma del pianeta (non è improbabile che in qualche clinica privata delle capitali, uno specialista americano o africano operi il glaucoma ma con certezza, oggi come oggi, dati i costi proibitivi dei colliri ipotonizzanti, la stragrande maggioranza dei glaucomatosi sub sahariani è votata alla cecità. Chissà che questa indiscrezione giunga mai all'orecchio dei responsabili della campagna internazionale che mira alla sconfitta della cecità prevenibile entro il 2020).

La terza chicca del rapporto annuale è la documentazione fotografica di alcuni interventi di

dacriocistorinostomia che Fremba ha eseguito da solo. A questo punto devo confessare che Fremba è stato uno dei miei allievi del corso di specialità oculistica (DESSO) dell'Università di Conakry. In tutta sincerità, devo anche ammettere che la dacriocistorinostomia non gliel'ho insegnata io che non ne ho eseguito una in tutta la mia vita.

Fremba chiede aiuto all'Oftalmologia italiana.

Dalla Oftalmologia francese ha ottenuto il bel microscopio che si vede nella foto.

A noi chiede un biometro perchè, non possedendolo, è costretto ad impiantare a tutti gli operati di cataratta, IOL del potere + 22.0 "come se tutti fossero costretti ad indossare scarpe del numero 7" dice.

Fremba non è l'unico eroe-oculista africano che conosco. I nuovi oculisti africani, operano una patologia molto differente dalla nostra con tecniche altrettanto differenti, per il semplice motivo che le tecnologie sofisticate non se le possono permettere. I loro risultati funzionali però, come ho già detto, sono sovrapponibili ai nostri. I costi, invece, no: un intervento di cataratta con impianto, costa nel bush, circa cinquanta Euro.

Fremba e gli altri colleghi sono il perfetto esempio di come, con l'opportuno supporto scientifico e tecnico, si possano garantire cure oculari a prezzi accessibili alla maggioranza della popolazione dell'Africa sub



sahariana che per l'80% vive di agricoltura, lontana dalle capitali occidentalizzate. Essi sono la prova vivente di come lo sviluppo dell'Oftalmologia si possa realizzare anche in Africa valendosi di risorse umane e materiali esclusivamente locali.

N.B. Il Dott. Fremba Camara è raggiungibile con e-mail cfremba@yahoo.fr, parla sia francese che inglese. In caso di donazione di un biometro egli si occuperebbe delle pratiche doganali, nonchè delle spese connesse, in loco. Si dichiara anche disposto al pagamento delle spese d'imballaggio e d'invio dello strumento. Operazione, quest'ultima, che dovrebbe essere eseguita dal donatore.





Ministère de la Santé Publique
Direction Régionale de la Santé de Kankan
Hôpital Régional de Kankan

BP : 215 Tel Direction : 71 25 10 Urgences : 71 25 14 (24h/24)

République de Guinée
 Travail - Justice - Solidarité

SERVICE D'OPHTALMOLOGIE

RAPPORT d'ACTIVITES

Période : De Janvier à Décembre 2016

Activités de consultation :

Désignation	Hommes	Femmes	Enfants (< 16ans)	Total
Nombre de patients consultés	5158	4 851	1049	11 049

Réfraction

	Hommes	Femmes	Enfants	Total
Myopie	38	76	53	167
Hypermétropie	11	34	32	77
Astigmatisme	87	93	07	187
Total	136	203	92	431

Chirurgie de la Cataracte : (en centre fixe)

Désignation :	Hommes	Femmes	< 16ans	Total
Nombre total de cataractes opérées :	735	862	49	2 383
EEC + ICP :	05	03	00	08
Phaco A + ICP (SICS)	1198	1114	37	2 349
EEC + ICA :	03	06	00	09
PhacoA + ICA (SICS)	08	02	00	10
EIC Simples:	04	03	00	07

Chirurgie de la Cataracte (camp de cataracte en collaboration avec Al Bassar international)

Total opérés = 348

TOTAL CATARACTES OPEREES = 2731

Dr Camara Fremba, Ophthalmologiste: E-mail= cfremba@yahoo.fr; cell= (+224) 622 41 07 55 /664 03 28 41 /601 54 32 65
 Boîte Postale = 215 Kankan

Autres chirurgies :

Désignation	Hommes	Femmes	<16 ans	Total
Trabéculéctomie :	28	17	17	62
Trichiasis (TT) :	90	134	00	224
Ptérygion	48	80	00	128
Plaies du Globe	09	03	18	30
Autres**	25	11	14	50

**= Injections intra vitréennes (12 cas), Ulcère de Mooren et autres ulcères marginaux (06 cas), éviscération et énucléation (02cas), tumeurs de la conjonctive et du limbe (10 cas); Ponction Lavage CA (11) ; Voie Lacrymale = 09 (dont 02 Dacryocystorhinostomie et 07 intubation/sonde)

Observations : *taux de chirurgie de la cataracte (TCC)*

TCC = 1 345 /Million d'habitants

REMARQUE : *Tout ce travail a été réalisée sans biométrie oculaire ; nous ne disposons pas d'Echographe mode A (Biomètre) or à côté de la quantité nous devons rechercher la qualité pour une bonne chirurgie.*

Le nombre de trabéculéctomie a chuté en 2016 (si on se réfère aux années antérieures) lié à l'absence de périmètre pour le champ visuel (tombé en panne depuis 2013).

Besoins en équipement pour l'année 2017

- **01 Biomètre pour calcul d'implant**
- **01 cautère électrique**
- **01 périmètre automatisé (Humphrey) pour le suivi du champ visuel des glaucomateux**

Médecin chef

Kankan le :

Dr Camara Fremba,

